

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE PHARMACIE

ANNÉE 1960-1961

SÉRIE U N° 336

T H E S E

présentée à la

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention

du titre de Docteur de l'Université (Pharmacie)

par

Daniel LETTERON

Pharmacien

Ancien Interne du Centre Hospitalier de Créteil.

RECHERCHES SUR LES TETRAPHENYLBORATES
DE BASES ORGANIQUES
APPLICATIONS ANALYTIQUES

SOUTENUE LE 8 MAI 1961 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

JURY

MM. J.A. GAUTIER, Président
L. DOMANGE, Professeur
A. MANGEOT, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 1960-1961

SÉRIE U N° 336

T H E S E
présentée à la
FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
pour l'Obtention
du titre de Docteur de l'Université (Pharmacie)

par
Daniel LETTERON
Pharmacien
Ancien Interne du Centre Hospitalier de Créteil.

RECHERCHES SUR LES TETRAPHENYLBORATES
DE BASES ORGANIQUES
APPLICATIONS ANALYTIQUES

SOUTENUE LE 8 MAI 1961 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

J U R Y

{ MM. J.A. GAUTIER , Président
L. DOMANGE , Professeur
A. MANGEOT , Professeur

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN
BIBLIOTHEEK VAN DE RECHTEN

1811

1811

1811

1811

1811

1811

1811



1811

1811

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM.	G. VALETTE	Doyen
M-M.	JANOT	Assesseur
	G. CUVIER	Secrétaire général
	L. JEANDEL	Secrétaire général
		Adjoint
Mme	S. CERTAIN	Secrétaire
Mme	M.L. ESPINASSE	Secrétaire

DOYEN HONORAIRE

M.	René FABRE	Membre de l'Institut
----	------------	----------------------

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	René FABRE	Membre de l'Institut
	DELEPINE	Membre de l'Institut
	LAUNOY, FLEURY, MASCRE, PICON, BEDEL	

PROFESSEURS

MM.	M-M JANOT	Pharmacie Galénique (T)
	G. VALETTE	Pharmacodynamie (T)
	R. PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T)
	M. GUILLLOT	Physique (T)
	J. GAUTIER	Chimie organique (T)
Mle	S. LAMBIN	Microbiologie (T.)
MM.	Y. RAOUL	Zoologie appliquée (T)
	J. COURTOIS	Chimie biologique (T)
	L. DOMANGE	Chimie Minérale (T)
	P. CRETE	Botanique (T)
	R. TRUHAUT	Toxicologie & Hygiène industrielle (T)
	A. MORETTE	Hydrologie (T)
	R. CAVIER	Parasitologie (T)
	A. QUEVAUVILLER	Hygiène (T)
	R. MOREAU	Pharmacie chimique (T)
	J. GUY	Mathématiques appliquées aux sciences physiques & biologiques (T.P)
	A. GERMAN	Technique bactériologique (TP)
	M. PIETTE	Biologie sanguine (TP)
	P. MALANGEAU	Chimie analytique (T)
	M. GIRARD	Chimie appliquée à l'expertise - (T)

PROFESSEURS (suite)

G. DILLEMANN	Législation, Déontologie, & Histoire de la Pharmacie (T)
G. DEYSSON	Professeur sans chaire
J. FLAHAUT	" " "
A. LE HIR	" " "
J. RENAULT	" " "

MAITRE DE CONFERENCES

MM.	P. LARUELLE	Physique
	G. LE MOAN	Toxicologie
	P. ROSSIGNOL	Pharmacodynamie
	H. RENAULT	Pharmacie chimique
	C. PAOLETTI	Radioisotopes - Applications à la Biologie et à la Pharmacie
	A. MANGEOT	Chimie analytique
	P. DELAVEAU	Biologie végétale
	C. BOUDENE	Toxicologie & Hygiène industrielles
	A. DESVIGNES	Microbiologie
	F. PERCHERON	Biochimie
	J. N. SAVEL	Sciences Naturelles
	P. REYNAUD	Sciences Physico-chimiques
	N.	Sciences Naturelles

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	J. BORY	Sérologie
	P. CORRIEZ	Physique
	J. DUCHENNE	Microbiologie
	J. GARDENT	Chimie analytique - 1ère année.
	P. GESTEAU	Physique biologique
	J. HARISPE	Chimie générale & pharmaceutique
	J. HENRY	Chimie (4ème année)
	M. LECLERC	Chimie biologique
	M. LEMONNIER	Chimie analytique (2ème & 3ème années)
Melle :	S. LONGUEVALLE	Service des examens de chimie
MM.	F. PELLERIN	Chimie analytique (2e & 3e années)
	R. POTTIER	Pharmacie galénique industrielle
	P. POUILLAIN	Hématologie
Mlle	A. ROLLEN	Biologie végétale
M.	N ...	Parasitologie

RECORDS OF THE BOARD OF SUPERVISORS

1900-1901

1901-1902

Item	Amount	Total
Salaries	100.00	100.00
Expenses	50.00	150.00
Interest	25.00	175.00
Depreciation	10.00	185.00
Reserve	10.00	195.00
Surplus	10.00	205.00

1902-1903

1903-1904

Item	Amount	Total
Salaries	110.00	110.00
Expenses	60.00	170.00
Interest	30.00	200.00
Depreciation	15.00	215.00
Reserve	15.00	230.00
Surplus	15.00	245.00

1904-1905

1905-1906

Item	Amount	Total
Salaries	120.00	120.00
Expenses	70.00	190.00
Interest	35.00	225.00
Depreciation	20.00	245.00
Reserve	20.00	265.00
Surplus	20.00	285.00

Item	Amount	Total
Salaries	130.00	130.00
Expenses	80.00	210.00
Interest	40.00	250.00
Depreciation	25.00	275.00
Reserve	25.00	300.00
Surplus	25.00	325.00

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

M. A. CAVE Chef de travaux de Pharmacotechnie galénique
M^{le} H. MORIN Chef de travaux de pharmacodynamie
M. ROBBA Chef de travaux de Pharmacotechnie chimique

BIBLIOTHEQUE

M. GARNIER Conservateur, chargé de la Direction
M^{le} LAVAUD Conservateur
Mmes DESGRIPPES Bibliothécaire
KREHMER Bibliothécaire.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur J.A. GAUTIER

Professeur de Chimie Organique à la
Faculté de Pharmacie de PARIS,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Pharmacien Chef des Hôpitaux Psychiâtriques
de la Seine,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a dirigé notre travail avec une
paternelle bienveillance, nous faisant profiter de
sa précieuse expérience.

A la profonde gratitude que nous
sommes heureux de lui exprimer ici, qu'il nous
permette d'ajouter l'assurance de notre fidèle
dévouement.

A Monsieur le Professeur L. DOMANGE

Professeur de Chimie minérale à la
Faculté de Pharmacie de PARIS,

Directeur Scientifique du Laboratoire
National de la Santé publique,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a accepté de nous accueillir dans son
Laboratoire pour effectuer les déterminations thermogravimé-
triques et qui a bien voulu faire partie du Jury de notre
thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre
bien vive gratitude.

A Monsieur le Professeur A.MANGEOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien en Chef des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a toujours accordé sa plus
grande attention,

Nous lui adressons nos profonds
remerciements pour avoir accepté, dans des conditions
difficiles, de juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. RENAULT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS ,
Pharmacien Chef du Centre Hospitalier de
SAINT DENIS ,

Ses hautes qualités d'expérimentateur, la
sollicitude qu'il nous a témoignée nous permettent de
l'assurer de notre grande reconnaissance.

A Monsieur F. PELLERIN

Chef de Travaux Pratiques de Chimie Analytique
à la Faculté de Pharmacie de PARIS,
Pharmacien Chef de l'Hôpital Général d'EAUBONNE.

Qui nous a inculqué, pas à pas, avec une infinie
patience, la méthode nécessaire pour mener à bien notre
travail.

Nous lui devons une reconnaissance toute particu-
lière pour les nombreux et judicieux conseils qu'il nous a
dispensés.

A Madame CHARONNAT

Docteur en Pharmacie,
Pharmacien Chef du Centre Hospitalier
Intercommunal de CRETEIL ,

Sans qui nous ne serions probablement pas Pharmacien

Et qui, après nous avoir accepté, dans son service
Hospitalier, comme très jeune Interne, n'a cessé, depuis,
de nous témoigner sa sollicitude par ses conseils et ses
encouragements.

Notre reconnaissance ne sera jamais à la mesure de
tout ce que nous lui devons.

A Mon Maître de Stage Madame OBLE

De qui la haute conscience professionnelle et le désintéressement ont réussi à orienter la formation de son stagiaire en affirmant chez lui la vocation pharmaceutique.

Nous la remercions, bien trop modestement, de ses soins bienveillants prodigués avec tant de volonté et patience.

A MA FEMME

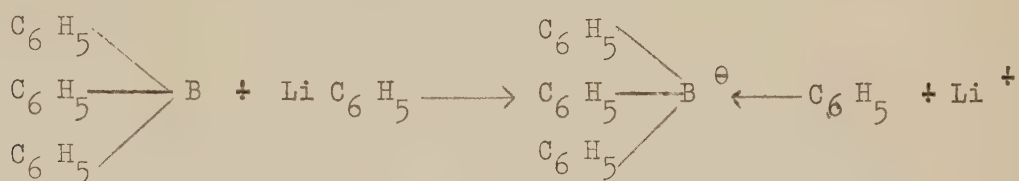
C H A P I T R E I

I n t r o d u c t i o n

Au cours d'un travail sur les dérivés du triphénylbore, Wittig (1) fut amené à préparer les sels d'un anion complexe : l'anion tétraphénylborique.

La réaction du phényllithium sur le triphénylbore conduit au tétraphénylborate de lithium ; le phényllithium est susceptible de s'ioniser en $\text{Li}^{(+)}$ et $\text{C}_6\text{H}_5^{(-)}$ dont le doublet électronique libre est capté par l'atome de bore du triphénylbore, réalisant ainsi une liaison de coordination. L'anion $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{B}^{(-)}$ qui en résulte est caractéristique des complexes de ce métalloïde, puisque tétracoordiné.

On peut écrire la réaction ainsi :



Wittig observa que les sels de lithium et de sodium sont solubles, alors que les sels de rubidium, césium et surtout de potassium sont insolubles dans l'eau. Il en est de même pour le cation ammonium $\text{NH}_4^{(+)}$, dont les caractères analytiques sont voisins de ceux du potassium. Cette propriété fut rapidement mise à profit, sur le plan analytique, par de nombreux auteurs, qui trouvèrent dans le réactif de Wittig un agent précieux pour la séparation et le dosage de ces cations.

L'emploi de ce réactif (que nous désignons "Réactif T.P.B.") en analyse minérale n'a cessé de se développer. En analyse organique il ne faisait l'objet au début de notre travail que de recherches fragmentaires concernant un petit nombre de bases organiques (alcalcoïdes et dérivés ammoniums quaternaires à longue chaîne).

C'est pourquoi Monsieur le Professeur J.A. Gautier nous proposa d'étudier systématiquement les caractères d'insolubilité des tétraphénylborates de bases organiques et de mettre au point une technique de dosage en vue de l'application du réactif de Wittig dans les divers domaines de l'analyse organique fonctionnelle.

Nous tenons à remercier Mr. le Pr. J.A. GAUTIER de nous avoir

confié ce travail. Nous lui exprimons notre reconnaissance pour ses conseils toujours précis et directs qui ont représenté pour nous un complément important de son cours.

Nous remercions Mr. F. PELLERIN, Chef de Travaux de Chimie Analytique qui nous assista de façon permanente au cours de notre thèse.

Notre travail a été grandement facilité par l'atmosphère de cordialité et l'esprit d'équipe que nous avons toujours trouvés au Laboratoire du Pr.J.A. GAUTIER ; nous tenons à exprimer notre bien vive gratitude à tous nos camarades du Laboratoire, qui nous ont aidé et encouragé de leur sympathie ou de leurs conseils.

*
*
*

C H A P I T R E 2

LE REACTIF & SES SOLUTIONS

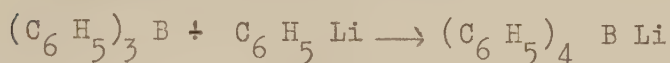
LE REACTIF ET SES SOLUTIONS

La préparation du tétraphénylborate de sodium peut s'effectuer selon plusieurs protocoles.

1°) Wittig et ses Collaborateurs (1)

ont décrit les premiers une préparation, à la suite de leurs études sur les dérivés du triphénylbore.

Par action du phényllithium sur le triphénylbore, on obtient le tétraphénylborate de lithium.



Une double décomposition entre le tétraphénylborate de lithium et le chlorure de sodium fournit le dérivé tétraphénylborate de sodium qui, moins soluble que le dérivé lithique, précipite.

Wittig et Raff (1) l'ont obtenu en faisant agir, en milieu étheré, le phényllithium sur le fluorure de Bore, selon l'équation :



Par addition d'eau le fluorure de lithium précipite et le tétraphénylborate de lithium passe en solution.

2°) Heyl (4)

s'inspirant d'une méthode de Grignard, fait réagir, dans un milieu étheré contenant le fluorure de Bore, le bromure de phénylmagnésium $C_6 H_5 Mg Br$.

On évapore l'éther, on ajoute de l'eau, et on sature de chlorure de sodium. Le tétraphénylborate de sodium, relargué, précipite.

On l'isole par filtration, puis on le purifie en procédant à une extraction acétonique, et on dessèche dans le vide.

3°) Enfin Nesmeyanov et Saronova (5)

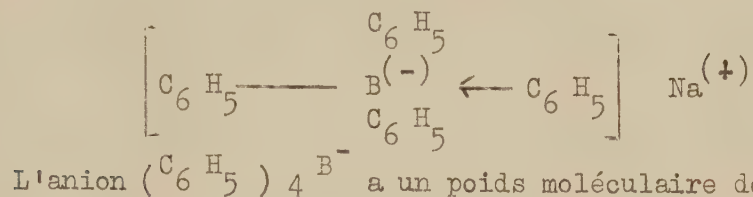
préconisent la réaction entre le bromure de phénylmagnésium et le fluoroborate de sodium $F_4 B Na$, plus aisé à manipuler que le fluorure de bore.

On sature ensuite par du chlorure de sodium et on fait cristalliser dans l'éther en présence d'un peu d'eau.

La constitution du tétraphénylborate de sodium établie par Wittig

(1) correspond à la formule : $(C_6 H_5)_4 B Na$
(poids moléculaire = 341,8)

Il offre la structure d'un sel



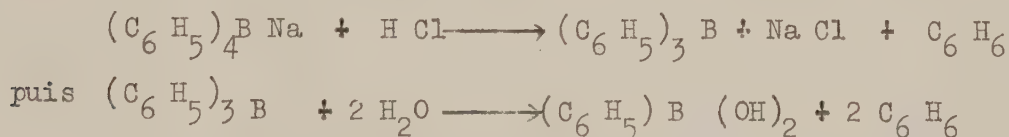
Le tétraphénylborate de sodium se présente comme une poudre micro-cristalline, blanche, très légère, assez soluble dans l'eau et l'alcool, très peu dans l'éther ou le chloroforme, pratiquement insoluble dans le cyclohexane et le benzène. Le produit commercial est désigné sous le nom de "Kalignost" en Allemagne et "tétraphénylborate de sodium" en France.

La dissolution du produit dans l'eau n'offre pas de difficultés. Cependant certains échantillons surtout provenant d'anciennes fabrications donnent une solution plus ou moins opalescente, par suite, probablement, de la présence d'impuretés provenant de la Synthèse.

On remédie facilement à cette opalescence en agitant la solution avec de l'alumine hydratée, puis en filtrant. On obtient ainsi une solution limpide.

Le réactif à l'état sec est stable même à chaud (cf p.thermo-gravimétrie); mais en solution sa stabilité est précaire (1,6,7). La décomposition est rapide ce qui conditionnera les modalités opératoires.

Wittig a montré (1) qu'après un chauffage de 20 minutes à 80° C de la solution de réactif T.P.B. acidifiée par l'acide chlorhydrique, il se produit une décomposition progressive, d'abord en triphénylbore et benzène, puis, dans un deuxième temps, en acide phénylborique et benzène :



D'autre part, une solution aqueuse de réactif T.P.B., ajustée à pH 3, ne renferme plus, au bout de 24 heures que de l'acide phénylborique ainsi que de l'acide diphenylborique, comme l'a indiqué Neu (9). Pellerin (8) a d'ailleurs mis en évidence la décomposition rapide (en quelques

heures) du T.P.B. dans l'acide acétique anhydre, avec formation de triphénylbore $(C_6 H_5)_3 B$ et d'acide phénylborique $(C_6 H_5) B = (OH)_2$.

On utilisera donc une solution sensiblement neutre, et récente, en rejetant les solutions troubles dont le titre est évidemment modifié.

Le matériau du flaconnage n'intervient pas dans la stabilité du réactif (10).

*
**
**

C H A P I T R E 3

DESCRIPTION DE QUELQUES TETRAPHENYLBORATES

Avant de tenter l'institution d'une méthode de dosage basée sur l'insolubilité des Tétraphénylborates, il nous a paru logique d'étudier les caractères généraux de ces espèces et par conséquent d'en isoler quelques représentants .

Plusieurs tétraphénylborates avaient été décrits antérieurement à nos recherches, notamment ceux du potassium, Rubidium, Caesium, Ammonium. Nous avons pour notre part isolé certains dérivés organiques non encore décrits : tels sont les tétraphénylborates de :

- n - butylamine,
- méthyl-2 n - hexylamine,
- Diéthylamine,
- Di - n - butylamine,
- N - diméthyl n - butylamine,
- Pyridine,
- Amide nicotinique,
- Isoniazide = Hydrazide de l'acide isonicotinique,
- Hydroxyquinoléine,
- Prométhazine = Chlorhydrate de N -
 [(Diméthylamino-2'méthyl-2'éthyl)] dibenzoparathiazine
- Carbamazine = Diéthylcarbamy - I méthyl - 4 pipérazine,
- Méthyl guanidine,
- Diméthylguanidine,

Les bases mises en jeu, prélevées dans les collections du Laboratoire, ou de source commerciale, ont été éventuellement purifiées par les procédés classiques : distillation, cristallisation, etc ...

La pureté a été vérifiée d'après leurs caractères physiques ou, le plus souvent, par protométrie en milieu anhydre, selon la technique :

- de Gautier et Pellerin (84) pour les bases organiques
- de Pifer et Willish (85) dans le cas des chlorhydrates
- de Gautier et Pellerin (86) dans le cas des sulfates

Sur ces matières premières dûment purifiées, nous avons procédé à la précipitation. Afin de disposer d'une quantité suffisante de tétraphénylborate de base organique, nous les avons précipités dans des conditions opératoires différentes de la technique que nous avons mise au point pour le dosage et qui est décrite plus loin.

A 100 ml d'une solution aqueuse amenée à pH 5 au moyen d'acide acétique et contenant 3 millimolécules de base, on ajoute progressivement une solution aqueuse du réactif à 3 pour cent (sensiblement 0,1 M) jusqu'à fin de précipitation (donc sans excès notable de réactif); dans ces

conditions la précipitation n'est pas absolument quantitative, mais elle a l'avantage d'éviter dans une certaine mesure la surcharge du précipité par le réactif T.P.B.

Le précipité est ensuite essoré, lavé avec une solution aqueuse étendue d'acide acétique, puis séché. Les produits ont été recristallisés dans l'acétone aqueuse.

1^o) Résultats de l'analyse élémentaire (Tableau 1)

Pour chacun des Tétraphénylborates de base, les dosages de carbone, Hydrogène, Azote ont été effectués suivant les techniques usuelles.

Après minéralisation en présence de carbonate alcalin, le bore a été dosé par acidimétrie en présence de mannitol selon la technique indiquée par Pignard (Thèse Doctorat en Pharmacie - Paris - 1952)

200 mg de tétraphénylborate de la base, renfermant 0,3 à 0,5 mEq de Bore, sont minéralisés par calcination en présence de carbonate de sodium-carbonate de potassium.

Après refroidissement le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique. On porte à l'ébullition avec précaution (dégagement de CO_2). On neutralise l'excès d'acide par de la soude diluée, en présence de rouge de méthyle (jusqu'à virage au jaune à peine prononcé). Après addition de mannitol on procède au titrage à l'aide de soude décimale, en présence de phénolphthaléine.

../..

TABLEAU I
ANALYSE ELEMENTAIRE

TETRA-PHENYLBORATE DE	CARBONE P. CENT		HYDROGENE P. CENT		AZOTE P. CENT		BORE P. CENT	
	Théorie	Trouvé	Théorie	Trouvé	Théorie	Trouvé	Théorie	Trouvé
n-Butylamine	85,8	85,88 85,72	7,9	8,25 8,29	3,57	3,57 3,81	2,75	2,68
Méthyl-2 hexylamine	85,5	82,0	8,52	8,86	3,22	3,23	2,49	2,32
Di-éthylamine	85,8	85,33	7,9	7,95 8,22	3,57	3,23	2,75	2,78
Di-n-Butylamine	85,8	85,28 85,19	8,7	8,49 8,72	3,13	2,99 3,08	2,41	2,36
Di-méthyl- butylamine	85,8	85,79 85,73	8,35	8,67 8,51	3,33	3,24 3,32	2,57	2,64
Di-méthylhepty- lamine	85,8	86,05 86,35	8,85	8,96	3,13	3,04	2,34	2,25
Pyridine	87,5	87,17	6,28	6,31 6,47	3,52	3,92	2,71	2,38
Amide nicotinique	81,5	81,04	5,90	6,3	6,35	6,24	2,44	2,45
Isoniazide	79	78	5,92	6,14	9,20	9,19	2,36	2,40
Hydroxy-8 quinoléine	85,2	84,90	5,82	5,80 5,83	3,02	2,89 3,03	2,33	2,18
Prométhazine (base)	81,5	81,39	6,65	6,90	4,64	4,61	1,79	2,04
Carbamazine (base)	79	78,41	7,90	8,21 8,22	8,1	8,10 8,24	2,08	2,18
Méthyl guanidine	79,5	79,48 79,16	6,88	7,22	10,7	10,55 10,83	2,75	2,83
Di-méthylguanidine	80,2	80,00 80,11	7,15	7,43 7,42	10,3	10,28	2,66	2,76

Dans la majorité des cas étudiés, l'analyse élémentaire nous permet de conclure sans ambiguïté à la formation du composé attendu.

Certains résultats aberrants proviennent de la difficulté de recristallisation des tétraphénylborates organiques ; entre autres, l'action de la chaleur les dégrade partiellement. De plus, l'adsorption de l'ion tétraphénylborique fausse les résultats de l'analyse.

Nous verrons que cette adsorption ne présente aucun inconvénient dans la méthode de dosage par protométrie en milieu anhydre, que nous préconisons finalement.

Outre l'intérêt qui s'attache, en tant que composés nouveaux, à la description des tétraphénylborates que nous avons préparés, celle-ci pouvait présenter une importance analytique.

Nous espérons, en effet, que les caractères microcristallins des tétraphénylborates ainsi que la détermination des constantes physiques, point de fusion notamment, représenteraient autant de critères valables pour l'identification des bases précipitées sous cette forme. On lira plus loin que cette prévision n'a pas été vérifiée par l'expérience.

2°) Caractères microscopiques :

Sauf quelques précipités colorés (hydrazide de l'acide isonicotinique et hydroxy-8 quinoléine), les tétraphénylborates ne présentent pas de caractères particuliers.

Ils cristallisent en général selon les formes banales : aiguilles, polyèdres, tablettes, en cristaux très fins ; cependant leur faciès varie avec les conditions opératoires de la précipitation et selon les solvants du sein desquels on les cristallise.

Aussi l'emploi analytique de ces caractères se trouve-t-il restreint.

3°) Les points de fusion des tétraphénylborates que nous avons préparés ont été déterminés au bloc Maquenne ; nous avons observé une décomposition simultanée à la fusion dans le cas des tétraphénylborates de pyridine, d'amide nicotinique et d'hydroxy-8 quinoléine. Ainsi que nous l'avons noté dans la bibliographie (82) (76), la décomposition des tétraphénylborates explique les contradictions des résultats entre différents manipulateurs et retire beaucoup d'intérêt à cette mesure. Les résultats

de nos propres recherches sont indiqués dans le tableau 2.

TABLEAU 2

POINT DE FUSION DES TETRAPHIENYLBORATES DE :

n. Butylamine	180° C
N. méthylhexylamine	107° C
diéthylamine	200° C
di-n-butylamine	183° C
diméthyl-n-butylamine	135° C
di-méthyl-heptylamine	105° C
pyridine	200° C
amide nicotinique	176° C
isoniazide	149° C
hydroxy-8 quinoléine	197° C
prométhazine	184° C
carbamazine	181° C
méthylguanidine	186° C
diméthylguanidine	185° C

(Bloc Maquenne instantané)

*

C H A P I T R E 4

ACTION DU REACTIF TPB
SUR LES BASES MINERALES & ORGANIQUES
INTERPRETATION & RESULTATS ANALYTIQUES

En vue de discriminer les espèces justiciables d'une méthode par précipitation, nous allons exposer ci-dessous les résultats des auteurs étrangers ainsi que les nôtres concernant la précipitation des divers sels minéraux et organiques, dans les conditions usuelles de l'analyse.

I - APPLICATION AU POTASSIUM ET A L'AMMONIUM

Les applications analytiques antérieures du réactif TPB se rapportent, en majeure partie, à la précipitation du potassium (11 à 66).

Parmi ces nombreux travaux, il convient d'indiquer les points principaux sur lesquels se sont concentrées les recherches :

1°) Modalités de la précipitation

Flaschka (12) a cherché à utiliser le réactif TPB sur le plan microanalytique et a fait porter ses recherches principalement sur le choix de la prise d'essai et de sa concentration dans ce cas. Le rapport des concentrations entre l'agent précipitant et la substance à précipiter a été étudié par Geilmann et Gebauhr (18,31).

La température de précipitation fait l'objet des travaux de Raff et Brotz (22),

Kohler (20)
Schultz et Goerner (26)
Rudorff (14)
Flaschka (12,17)
Sporek (46)

La détermination du pH du milieu réactionnel est recherchée par :

Kohler (20)
Rudorff {24} (14)
Sporek {46}
Geilmann (31)
Raff et Brotz (22)
Flaschka (12)
Cluley {41}
Schultz et Goerner (26)

L'emploi du chlorure d'aluminium comme adjuvant est préconisé par Rudorff (14) (39) Schultz et Goerner (26)

L'étude de la solution de lavage du précipité a été faite par : Flaschka (12), Kohler (20), Raff et Brotz (22), Spier (28), Rudorff et Zannier (39) Geilmann (18,31). Enfin Berkhout (11,52), Muraca (35), Schober et Fricker (15) Raff et Brotz (22) se sont préoccupés de la séparation du potassium d'avec d'autres cations interférant dans la précipitation.

2) Méthodes de dosage :

Les techniques suivantes ont été préconisées :

- Gravimétrie : Flaschka (12) : (micro méthode)
Schultz et Mayer (2)
Neu (9)

- Méthodes physiques :

J. de la Rubia (7) turbidimétrie
Pflaum, Howick (57) : Spectrographie U.V.
Raff et Brotz (22) Jander et Anke (56) ; Conducti-
Kémula (34) : polarographie métérie.
Heyrovski (55) "

- Volumétrie a) Réaction de précipitation
Rudorff (14,24) : argentimétrie
Schultz et Goerner (26)
Berkhout (51,52)
Zymny (49)
Hahn (32)
Gloss (19)
Crane (60)

b) Réaction mettant en jeu le pouvoir réducteur
Spier (28) : Cérimétrie

c) Protométrie

I) après décomposition

Flaschka (16) Amin (29) : minéralisation

2) de transformation

Flaschka (54) : résines

Ievins (33) : double retour

Wittig et Raff (1), Flaschka (42) : Cl_2Hg et
acidimétrie.

Amin (50) : Cl_2Hg après résines

II - EMPLOI EN ANALYSE ORGANIQUE FONCTIONNELLE

L'emploi du réactif TPB comme précipitant en analyse organique fonctionnelle ne porte que sur un nombre restreint de molécules, et sans systématisation apparente (2,19,21,26,39,47,48,64,67 à 83)

Notons plus récemment le travail de A.J. Barnard Jr, W.W. Wendlandt (Rv. soc. chim Mexico (1959) 3 269) dont nous avons eu connaissance à la fin de nos propres recherches.

On peut cependant citer les investigations, surtout qualitatives de Schultz et Mayer (2) qui ont étudié le pouvoir précipitant du réactif et fixé ses limites : il était à prévoir que le réactif T.P.B. ne préci-

pilerait pas, parmi les dérivés azotés ; les sulfamides, les amides, les dérivés puriques, les barbituriques qui ne sont pas à proprement parler des bases.

Crane (71) (76), utilisant un mode opératoire différent, a confirmé en partie ces résultats. Il a pu cependant isoler qualitativement les tétraphénylborates de caféine (triméthyl-1,3,7 dioxo-2,6 purine), de théophylline (diméthyl-1,3 dioxo-2,6 purine), et de certaines bases. Il convient de noter que ces composés ne précipitent pas dans la technique que nous préconiserons, bien que la faible solubilité de leur tétraphénylborate permette leur isolement dans d'autres conditions opératoires.

Pour notre part, nous avons étudié des espèces chimiques diverses choisies dans des séries présentant une fonction amine et en nous limitant aux corps commercialement accessibles. L'insolubilité des tétraphénylborates dépend évidemment des conditions opératoires ; aussi, en respectant les conditions expérimentales que nous avons retenues pour le dosage, nous avons tenté de mettre en évidence les différents facteurs qui dans ce cas particulier agissent sur la précipitation (constitution, poids moléculaire) et limitent le domaine d'application quantitative. Avant d'examiner les divers résultats obtenus, nous résumons seulement ici les modalités techniques qui seront décrites en détail dans la suite de cet exposé :

- Précipitation : Elle est effectuée à pH 5 et à 70° (prise d'essai de l'ordre de 0,2 mEq)
- Dosage : Après séparation et lavage, le précipité est dissous dans l'acétone et repris après évaporation de ce solvant par l'acide acétique anhydre ; la base combinée à l'ion tétraphénylborique est titrée par l'acide perchlorique (en solution dans l'acide acétique anhydre).

Remarque : Les divers composés que nous avons étudiés sont répertoriés en nous conformant aux règles de la nomenclature internationale ; toutefois en ce qui concerne les médicaments nous les avons désignés par leur "dénomination commune" lorsque celle-ci figure à la pharmacopée ou à ses supplément et additifs. A la fin du présent chapitre, nous avons indiqué dans le tableau 23, la correspondance entre la dénomination chimique, la dénomination commune (D.C.) et le nom déposé (N.D.)

1°) AMINES ALIPHATIQUESA) Composés unifonctionnels

Les tétraphénylborates d'amines primaires et d'amines secondaires ne présentent une insolubilité suffisante qu'à partir des termes en C_4 .

La méthylamine ($CH_3 NH_2$) ne précipite pas, non plus que l'éthylamine $C_2 H_5 NH_2$; la propylamine $C_3 H_7 NH_2$ fournit un précipité, mais non quantitativement; il en est de même de l'allylamine $C_3 H_5 NH_2$.

TABLEAU 3

Amines aliphatiques primaires

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Monométhylamine			
Mono-éthylamine			
Propylamine	11,98	10,69	- 10
Allylamine	12,5	11,44	- 10
n-butylamine	14,85	14,82	- 0,2
n-hexylamine	21,84	21,69	- 0,7
méthyl-n-hexylamine	22,82	22,8	- 0,08
n-octylamine	27,14	27,00	- 0,05

Dans le cas des amines secondaires, les résultats de précipitation pour la diméthylamine et la méthyl-éthylamine sont nettement déficitaires. A partir de la diéthylamine la précipitation est quantitativement.

TABLEAU 4 : AMINES ALIPHATIQUES SECONDAIRES

	Théorie	Trouvé	Erreur pour cent
Diméthylamine	15,62	14,75	- 6
Méthyl éthylamine	49,5	41,1	- 17
Di éthylamine	8,99	8,96	- 0,35
Di-n-propylamine	25,44	25,31	- 0,9
Di-n-butylamine	14,41	14,60	+ 0,75
Di-n-amylamine	29,59	29,80	+ 0,7
Di-iso-amylamine	15,25	15,14	- 0,75

Les amines tertiaires précipitent quantitativement dès leur premier terme : la triméthylamine (Cf. Tableau 5). Les tétraphénylborates d'une série d'amines tertiaires étudiées au Laboratoire sont tous très insolubles, surtout si l'un des radicaux aliphatiques est de poids moléculaire élevé :



TABLEAU 5
Amines Aliphatiques Tertiaires

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p.cent</u>
Triméthylamine	19,7	19,96	+ 1,3
N-diméthyl propylamine	17,9	17,5	- 2
N-diméthyl-n-butylamine	19,3	19,0	- 1,5
N-diméthyl-n-amylamine	12,96	12,7	- 2
N-diméthyl-n-hexylamine	16,5	16,3	- 1,2
N-diméthyl-n-heptylamine	30,66	30,64	0
N-diméthyl-n-décylamine	23,9	24,0	+ 0,2
N-diméthyl-n-laurylamine	23,1	22,8	+ 1,3
N-diméthyl-n-myristyl- amine	51,02	51,76	+ 1,4
N-Diméthyl-n-cétylamine	29,58	30,0	+ 1,3
N-diméthyl-n-octadécylamine	57,74	57,97	+ 0,5

B) Composés bi-fonctionnels : Le tableau 6 indique les résultats des essais réalisés avec divers aminoalcools.

TABLEAU 6
AMINO ALCOOLS

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p.cent</u>
Monoéthanolamine			
Diéthanolamine	Pas de précipité dans les conditions du dosage		
Triéthanolamine	Pas de précipité dans les conditions du dosage		
N-di néthyl aminoéthanol.....	26,34	26,2	-0,6
N-di éthyl aminoéthanol	24,42	24,0	-0,7
Propivane	30,02	30,20	+0,6
(ClH de propyl phényl acétate de diéthylaminoéthanol)			

Ainsi, dans les conditions de dosage, les mono et diéthanolamine ne précipitent pas, ni même la triéthanolamine en dépit de son caractère

d'amine tertiaire. Mais le $(\text{CH}_3)_2 \text{N} - \text{C}_2\text{H}_4 \text{OH}$ (N -diméthyl-aminoéthanol) et le $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 - \text{C}_2\text{H}_4 \text{OH}$ (N-diétyl-aminoéthanol) précipitent quantitativement ; il en est de même pour les autres composés possédant un azote tertiaire et une fonction alcool, que la thérapeutique emploie comme anesthésiques locaux.

Nous avons essayé différentes catégories d'amino-acides :

(Acide amino iso caproïque) =	- L.Leucine	- L. tryptophane
(Acide amino méthyl valinique) =	- Iso-Leucine	- d. valine
	- d,L.méthionine	- Glycocolle
	- d,L.phénylalamine	- Alanine

et les acides aminés "basiques" : d.arginine, l.histidine, lysine ; aucun ne précipite dans les conditions de la technique employée.

Il est toutefois possible, dans le cas des derniers nommés, d'isoler des tétraphénylborates, mais leur solubilité est exclusive d'un dosage (cf.p. 19) l'exemple de l'Histidine.

C) Les diamines aliphatiques ont été étudiées (tableau 7).

Si l'éthylène-diamine et la propylène-diamine ne précipitent pas, le tétraphénylborate de la tétraméthylène-diamine présente déjà une insolubilité notable.

TABLEAU 7
DIAMINES

	THEORIE	TROUVE	ERREUR p.CENT
Ethylène diamine	pas de précipité		
Propylène diamine	pas de précipité		
Tétraméthylène diamine	16,52	15,69	- 5

2°) AMINES AROMATIQUES

A) Amines primaires :

La toluidine $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$ ne précipite pas. L'aniline $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, la naphtylamine $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NH}_2$, la p-xénylamine $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$ précipitent, mais incomplètement (tableau 8)

TABLEAU 8
AMINES AROMATIQUES PRIMAIRES

	THEORIE	TROUVE	ERREUR P.CENT
Aniline	90,1	66,9	-26
O. toluidine			
Naphtylamine	29,82	24,3	-20
Amino-4 Biphényle	37,48	31,3	-17

B) Amines (secondaires et tertiaires) :I : Amines du type $\text{Ar} - \text{NH} - \text{Ar}$ ou $\text{Ar} - \text{N} \begin{smallmatrix} \text{Ar} \\ \text{Ar} \end{smallmatrix}$

Si la substitution est aromatique (cas de la diphénylamine $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$ et de la triphénylamine $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$) la molécule ne réagit pas avec le tétra-phénylborate et ne précipite pas.

TABLEAU 9

AMINES AROMATIQUES SECONDAIRES

	Théorie	Trouvé	Erreur p.cent
Diphénylamine	pas de précipité		
Mono-N-méthylaniline	21,31	21,62	+ 1,5
Mono-N-éthylaniline	23,64	24,0	+ 1,5
Mono-N-propylaniline	23,49	23,2	- 1,26

2 : Amines du type $\text{Ar} - \text{NH} - \text{R}$ ou $\text{Ar} - \text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$

On obtient une précipitation quantitative : ainsi les mono-N-méthyl, N-éthyl et N-propylanilines et les N-diméthyl et N-dipropylanilines fournissent un bon résultat expérimental.

TABLEAU 10

AMINES AROMATIQUES TERTIAIRES

	Théorie	Trouvé	Erreur p.cent
Triphénylamine			
N-diméthyl-aniline	24,24	24,45	+ 1,1
N-di-propyl-aniline	36,94	36,7	- 0,65

C) Amines substituées sur le noyau :

I : Diamines :

La méta et la para-phénylène-diamine ne précipitent pas. En revanche la benzidine fournit quantitativement un précipité.

2 : Les amines renfermant le groupement nitro ne précipitent pas : exemple : nitraneline.

Il en est de même au cas de la présence d'un groupement carboxylique :
exemple : acide para-amino-salicylique.

TABLEAU 11

	Théorie	Trouvé	Erreur p.cent
a) <u>Diamines</u>			
m-phénylène diamine			
p-phénylène diamine			
benzidine	18,21	18,20	0
b) <u>Nitro</u>			
p.nitroaniline			

D) Amines Arylaliphatiques

Dans le cas où la fonction aminée est séparée du noyau benzénique par une chaîne carbonée, la précipitation peut être quantitative (2-phényl éthylamine et phényl-I amino- 2 propane). L'étude particulière de certaines amines intéressantes du point de vue pharmaceutique, montre l'influence de la présence, dans la molécule, de groupements fonctionnels phénol et alcool. On reconnaît là, l'activité hydrophile du radical OH. L'adrénaline ne précipite pas. La tyramine réagit mais non quantitativement. L'hordénine fournit un tétraphénylborate insoluble ; il en est de même pour la néosynéphrine (D.C.) et l'éphédrine.

TABLEAU 12

AMINES ARYLALIPHATIQUES

	Théorie	Trouvé	Erreur p.cent
2 phényl-éthylamine	30,34	30,27	- 0,2
Amphétamine	77,2	76,9	- 0,4
Adrénaline			
Ephédrine	43,73	43,61	- 0,3
Tyramine	36,95	33,5	- 9,4
Hordénine	59,6	59,7	+ 0,15
Néosynéphrine (D.C.)	54,7	55	+ 0,6

3°) COMPOSÉS AZOTÉS HÉTÉROCYCLIQUES dont la fonction azotée est plutôt acide que basique.

Le Pyrrol ne précipite pas le tétraphénylborate de sodium. L'insolubilité du Carbazol dans les solvants usuels n'a pas permis l'application de la technique à ce composé.

Nous avons étudié quelques espèces dérivées du noyau thiazol (Tableau 13). L' amino-2 thiazol précipite quantitativement .

TABLEAU 13
DERIVÉS DU NOYAU THIAZOL

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Amino-2-thiazol	24,95	25,03	+ 0,3
Pénicillines	pas de précipité		
Thiamine	53,4	53,5	+ 0,2
Mercaptobenzothiazol	pas de précipité		

La thiamine, vitamine B₁ fournit un excellent résultat.

En revanche, le caractère proprement acide des pénicillines ne permet pas leur précipitation.

On trouve dans le tableau 14 les résultats concernant l'étude des dérivés de l'imidazole, de l'imidazoline, du pyrazol.

TABLEAU 14
DERIVÉS DE L'IMIDAZOLE

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Imidazole	13,33	9,94	- 26
Lysidine	19,5	19,5	0
Histidine	(0 dans les conditions du dosage)		
Histamine	10,67	10,72	+ 0,5

L'imidazole lui-même conduit à une précipitation incomplète

La lysidine donne un sel insoluble. Il faut signaler surtout le cas intéressant de deux molécules souvent présentes conjointement dans nombre de milieux biologiques : l'histamine et l'histidine.

L'histidine ne précipite pas dans les conditions courantes de la technique, alors que l'histamine (β -imidazolyl éthylamine) fournit un précipité quantitatif. On peut donc envisager le dosage de l'histamine en présence de son acide aminé correspondant, du moins dans certaines limites restreintes : en effet, Zeidler (68) a déterminé les solubilités des tétraphénylborates respectifs :

tétraphénylborate d'histamine : 0,01 pour cent
tétraphénylborate d'histidine : 0,24 pour cent

Les dérivés du noyau imidazoline que nous avons étudiés (Tableau 15) précipitent.

TABLEAU 15
DÉRIVÉS DE L'IMIDAZOLINE

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Tolazoline (D.C.)	63,27	63,25	
chgate benzyimidazoline			
Naphtazoline (D.C.)	73,2	73,3	
Antazoline (D.C.)			
phénylbenzyl aminométhyl	30,57	30,94	+ 1,2
imidazoline			

Parmi les dérivés de la pyrazoline, l'antipyrine et l'amidopyrine précipitent quantitativement. En revanche, la phénylbutazone (D.C.) qui présente un nombre important d'accidents divers ne précipite pas.

TABLEAU 16
DÉRIVÉS DE LA PYRAZOLINE

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Antipyrine	37,40	37,63	+ 0,6
Amidopyrine	64,3	64,7	+ 0,6

Nous avons étudié la pyridine et quelques uns de ses dérivés, les résultats sont reproduits dans le tableau 17.

TABEAU 17
PYRIDINE ET DÉRIVÉS

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Pyridine	16,54	16,47	- 0,5
Picoline	26,9	26,8	- 0,4
Amino-2-pyridine	19,71	20,0	+ 1,4
Acide pyridine sulfonique			
Acide nicotinique	44,21	26,21	- 41
Nicotate de phényle	51,82	46,3	- 11
Nicotate de galacyle	56,42	55,34	+ 2
		57,4	
Nicotinamide	24,46	24,20	- 1
Nicéthamide	28,62	28,5	- 0,4
Isoniazide	91,6	91,3	- 0,33
Pyridoxine	39,06	36,2	- 7
Mepyramine	63,84	63,85	
Tripélénamine	30,62	30,46	- 0,5
Di bromure de di méthylène bispyridinium	15,81	15,95	+ 1
Di Br de tétra méthylène bis pyridinium	18,45	18,3	- 0,8
Di Br de hexa méthylène bis pyridinium			
	20,32	20,2	- 0,6
Pyridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
N-méthyl pyridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
Thiopyridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
N-méthylthiopyridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		

La pyridine précipite quantitativement, le même l'picoline. Les groupements fonctionnels conduisant, par leur présence dans la molécule, à une précipitation incomplète ou nulle, sont comme en série aromatique:

- Le groupement carboxylique (cas de l'acide nicotique)
- Le groupement acide sulfonique (cas de l'acide pyridine sulfonique)
- Le groupement hydroxy (pyridoxine D.C.) ;
- Le cas des pyridones et thiopyridones où l'on a affaire à des amides internes.

Certains esters et amides précipitent quantitativement ; tels sont le nicotatate de gallacyle , le nicotinamide (nicotamide ; vitamine P.P.) et le diéthylnicotamide.

La précipitation est également quantitative dans le cas de l'hydrazide de l'acide isonicotique (isoniazide), le dosage doit cependant être terminé par gravimétrie, en raison de l'étirement du virage de l'indicateur influencé par le groupement fonctionnel carbohydrazide.

Les bis pyridiniums : dibromures de diméthylène bis pyridinium et de tétraméthylène bis pyridinium et hexaméthylène bis pyridinium précipitent quantitativement.

La mépyramine (D.C.) $\left[\begin{array}{l} \text{H Cl de :} \\ \text{N (diméthylamino éthyl) N (méthoxy-4 benzyl) amino pyridine} \end{array} \right]$

Et la tripélénamine (D.C.) :

(N-Diméthyl N' benzyl N'- α - pyridyl éthylène diamine.)

sont dosables par notre procédé.

La pipéridine (Tableau 18) est elle-même précipitée quantitativement. De même le pentaméthylène dithiocarbamate de pipéridine fournit un résultat satisfaisant. En revanche, comme dans la série pyridique, les pipéridones, thiopipéridones et la N méthyl pipéridone ne précipitent pas.

TABLEAU 18
PIPERIDONE ET DÉRIVÉS

	Théorie	Trouvé	Erreur p.cent
Pipéridine	17,46	17,38	- 0,5
Pipéridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
N.méthyl pipéridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
Thiopipéridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
N. méthyl thiopipéridone	Ne précipite pas dans les conditions du dosage		
Pentanéthylène dithiocarbamate de pipéridine	49,4	49,5	+ 0,2

En revanche, le groupe quinoléique conduit à des tétraphénylborates d'une grande insolubilité (tableau 19). La quinoléine précipite quantitativement, de même l'isoquinoléine et l'hydroxy-quinoléine : le sel de cette dernière molécule est d'un beau jaune vif, mais assez délicat à obtenir, par suite de la facile formation d'huile au moment de la précipitation. Parmi les dérivés plus complexes de ce groupe, la cloroquine (D.C.) la pamaquine (D.C.) et divers alcaloïdes naturels, tels la quinine, la quinidine et la cinchonine (81) conduisent tous à un excellent résultat expérimental.

TABLEAU 19
QUINOLEINE ET DE RIVES

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Quinoléine	12,95	13,03	÷ 1
Isoquinoléine	18,15	18,28	÷ 0,7
Hydroxy-8 quinoléine	20,2	20,3	÷ 0,5
Chloroquine	30,73	30,6	- 0,4
Pamaquine	10,36	10,43	÷ 0,7

La morpholine ne précipite pas quantitativement

Un dérivé du benzodioxane le prosympal (diéthylaminoéthylbenzodioxane (N.D.)) qui présente une fonction amine tertiaire sur une chaîne latérale, fournit par le truchement de cette fonction, un précipité insoluble. Autour du noyau pyrimidinique on rencontre le propylthiouracil, qui ne précipite pas, et les barbituriques, dont le caractère acide élimine toute possibilité de précipitation par le réactif TPB.

La pipérazine se conduit comme la morpholine (Tableau 20)

La dicétopipérazine, anhydride de glycol, ne précipite pas du tout.

La carbamazine (citrate acide du diéthyl carbamyl-1 méthyl-4-pipérazine), seule molécule lourde rencontrée dans ce groupe, fournit un précipité quantitatif avec le réactif TPB.

TABLEAU 20
DERIVÉS HETEROCYCLIQUES DIVERS

	Théorie	Trouvé	Erreur p. cent
Morpholine	19,02	15,44	- 19
Diéthylamino éthylbenzodioxane	25,37	25,52	÷ 0,6
Propyl thiouracil			
Barbituriques			
Pipérazine	17,3	6,8	- 39
Carbamazine	39,65	40,04	÷ 1

Les résultats concernant le groupe de phénothiazine figurent sur le tableau 21. Alors que la phénothiazine ne réagit pas avec le réactif TPB, certains dérivés précipitent quantitativement : tels ceux qui présentent une fonction amine tertiaire (ou ammonium quaternaire dans le cas du thiazinamium) située sur une chaîne latérale.

TABLEAU 2I

PHENOTHIAZINE ET SES DÉRIVÉS

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p. cent</u>
Phénotiazine			
Isothazine	64,16	64,1	- 0,1
Diéthazine	62,34	62	- 0,6
Prométhazine	65,94	65,88	- 0,1
Thiazinanium	12,00	12,06	+ 0,5
Chlorpromazine	63,2	63,9	+ 0,9

Les dérivés puriques ne précipitent pas mais un dérivé commercial, la diéthylaminoéthyl-théophylline (N.D. soluphylline) a donné un résultat satisfaisant dû à la fonction amine tertiaire latérale:

<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p. cent</u>
13,12	13,21 mg	+ 0,7

La guanidine et ses dérivés ont été étudiés (tableau 22)

Les amidines lourdes, rencontrées en thérapeutique, précipitent quantitativement.

Si la guanidine elle-même ne donne lieu à la formation d'aucun précipité, ses homologues méthylés fournissent des résultats satisfaisants. La di-ortolylguanidine (DOTG) précipite quantitativement. La streptomycine et la dihydrostreptomycine ne précipitent pas.

Enfin, on a étudié quelques groupes, assez divers, où figurent relativement peu de dérivés courants

Signalons ainsi le caractère négatif de l'essai obtenu avec l'hydrazine (alors que NH_3 est très bien précipité), avec la phénylhydrazine et la thiosemicarbazone.³

TABLEAU 22
GUANIDINE ET AMIDINES

25

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p.cent</u>
Di iséthionate d'hexamidine	58,62	57,5	- 1,9
Pentamidine (D.C.)	50,08	49,5	- 1
Guanidine	0 dans	les conditions du dosage	
Méthylguanidine	19,96	19,68	- 1,4
Diméthylguanidine	25,72	25,52	- 0,8
Di orthotolylguanidine	39,80	40,08	+ 0,7
Proguanide	30,05	30,00	0

TABLEAU 23

Correspondance entre les dénominations chimiques
commune et déposée des médicaments étudiés.

<u>Dénomination courante</u>	<u>Nom déposé</u>	<u>Dénomination chimique</u>
Néosynéphrine	Adrianol	m-Hydroxyphényl méthylamino éthanol
Aminothiazol	Abadol	Amino-2 thiazol
Thiamine (Vitamine B ₁)	Bévitine	Chlorhydrate de chlorure de (amino-4' méthyl-2'pyrimidyl méthyl-5')- 3,4 méthyl 4 β-hydroxyéthyl-5 thiazolium mono hydraté
Phénylbutazone	Butazolidine	Dioxo-3,5 diphényl-1,2 n-butyl-4 pyrazolidine
Tolazoline	Priscol	Chlorydrate de benzyl-2 imidazoline
Naphtazoline	Privine	Nitrate de naphtyl-2 méthyl-1' imidazoline
Antazoline	Antistine	Phénylbenzylaminométhylimidazoline
Amidopyrine	Pyramidon	Phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolone
Pyridoxine (Vitamine B ₆)	Bécilan	Dihydroxy méthyl-4,5 hydroxy-3 méthyl-2 pyridinium
Nicéthamide	Coramine	Diéthylamide de l'acide pyridine β-carboxylique
Mépyramine	Néo-antergan	N-Diméthylaminoéthyl N-(méthoxy-4 benzyl) aminopyridine
Tripélénamine	Pyribenzamine	N-Diméthyl N'-benzyl N'-d-pyridyl éthylène-diamine
Chloroquine	Nivaquine	Diéthylamino-4' méthyl-1' butylamino-4 chloro-7 quinoléine
Pamaquine	Atébrine	(Méthylène bis β oxynaphtoate) N-Diéthyl amino isopentylamino méthoxy quinoléine
Carbamazine	Prosypal	Diéthylaminoéthylbenzodioxane
	Notézine	Citrate acide du diéthyl carbamyl-1 méthyl-4 pipérazine.

.../.

TABLEAU 23 (suite)

Dénomination courante	Nom déposé	Dénomination chimique
Propylthiouracil Isothazine	Parsidol	Mercapto-2 propyl-6 pyrimidone-4 Chlorhydrate de N-(Diéthylamino-2' propyl-1')dibenzoparathiazine
Diéthazine	Diparcol	Chlorhydrate de N-(Diméthylamino-2' éthyl-1')dibenzoparathiazine
Prométhazine	Phénergan	Chlorhydrate de N-(Diméthylamino-2' méthyl-2' éthyl)dibenzoparathiazine
Thiazinamium	Multergan	Méthylsulfate de (Phénothiazinyl-10' -1 isopropyl-2 triméthylammonium
Chlorpromazine	Largactil	Chlorhydrate de (Diméthylamino-3' propyl)-10 chloro-3 dibenzoparathia- zine.
Pentamidine	Lormidine	Diméthane sulfonate de p,p'-Diamidino -1,5 diphénoxy pentane
Proguanide	Chloriguane	Chlorhydrate de p-chlorophényl iso- propyldiguanidine
Thioacétazone	Livazone	Thiosemicarbazone de l'acétylamino benzaldéhyde.

III INTERPRETATION DES RESULTATS

A la lumière des résultats obtenus, nous avons essayé de mettre en évidence les facteurs déterminant la précipitation et l'insolubilité des tétraphénylborates.

Nous avons d'abord pensé que le poids moléculaire était un facteur favorisant. Le tableau 24 résume les données.

TABLEAU 24

Influence du poids moléculaire : Amines aliphatiques

<u>Molécule</u>	<u>P.M.</u>	<u>Résultat</u>
Méthylamine	31	0
Ethylamine	45	0
n-propylamine	59	+
n-butylamine	73	+
Di-méthylamine	45	+
Méthyléthylamine	59	+
Diéthylamine	73	+
Triméthylamine	59	+

On constate en effet, dans la série des amines aliphatiques, que la précipitation apparaît avec les termes en C_3 , et devient quantitative à partir des termes en C_4 . C'est ainsi que, dans les conditions opératoires décrites :

- En C_1 : la monométhylamine ne précipite pas
- En C_2 : la monoéthylamine ne précipite pas

La diméthylamine fournit un précipité, non quantitatif.

En C_3 : la n-propylamine ne précipite pas quantitativement ni la méthyl-éthylamine ; mais la triméthylamine fournit un tétraphénylborate insoluble.

En C_4 : La n.butylamine et la diéthylamine précipitent quantitativement.

Les amines unifonctionnelles de poids moléculaires supérieurs rencontrées au cours de notre étude précipitent quantitativement. Il faut cependant noter le comportement particulier des termes méthylés, dont l'aptitude à la précipitation paraît plus forte que celle des homologues à poids moléculaire équivalent : en effet, parmi les amines en C_2 la diméthylamine précipite déjà partiellement. De même parmi les amines en C_3 , la triméthylamine est la seule à fournir un précipité quantitatif, alors que la n.propylamine montre une précipitation déficitaire de 10 pour cent, et la méthyl-éthylamine de 17 pour cent.

Peut-être aussi le degré de substitution joue-t-il dans le cas de ces termes méthylés :

En effet, alors que la monoéthylamine, amine primaire ne précipite pas, la diméthylamine, amine secondaire de même poids moléculaire précipite, malgré une solubilité importante du dérivé obtenu. De même on note que la n propylamine, primaire fournit un précipité non quantitatif ; la méthyléthylamine, secondaire ne précipite également que de façon partielle, mais la triméthylamine, amine tertiaire, précipite quantitativement. De toute façon, nombreuses sont les irrégularités rencontrées quant à l'aptitude à la précipitation, si l'on veut rapporter celle-ci au seul poids moléculaire.

On retrouve d'ailleurs ce type d'irrégularités dans les séries des bases hétérocycliques. Le tableau 25 rassemble quelques exemples :

TABLEAU 25

Influence du poids moléculaire : Bases hétérocycliques

Molécule	P.M.	Résultat
Pyridine	79,05	+
Pipéridine	85,15	+
Pipérazine	86,14	+
Morpholine	87,12	+
4-Aminopyridine	94,1	—
4-Pyridone	94,1	0

Si le poids moléculaire est peut-être un facteur d'insolubilité pour les tétraphénylborates organiques les irrégularités rencontrées lors de l'essai d'interprétations à partir de cette donnée nous ont conduit à rechercher l'incidence d'autres facteurs.

La formation d'un tétraphénylborate paraissant en rapport avec la salification de la base organique par l'anion tétraphénylborique $(C_6H_5)_4B^-$, nous avons essayé de rattacher l'aptitude à la précipitation à la basicité du "cation" organique, mesurée par le pK_B (cf. 71).

Le tableau 26 résume, par ordre décroissant de force ionique, les résultats obtenus.

On voit, à l'examen de ce tableau, que l'on ne peut pas rapporter l'aptitude à la précipitation à la seule polarité basique de la molécule.

TABLEAU 26
INFLUENCE DU pK_B

2,8	Pipéridine	+
2,9	Diéthylamine	+
3,25	Ethylamine	0
3,29	Diméthylamine	+
3,36	Méthylamine	0
3,39	n. Butylamine	+
4,07	Ethylène diamine	0
4,19 (K_I)	Pipérazine	+
4,28	Triméthylamine	+
4,56	Monoéthanolamine	0
7,0	α - Aminopyridine	+
7,96 (K_I)	p. phénylènediamine	0
8,85	Pyridine	+
8,85	α - Pyridone	0
9,03 (K_I)	Benzidine	+
9,42	Aniline	+
10	Naphtylamine	+

Nous avons ensuite étudié l'influence des groupements fonctionnels présents dans la molécule.

On constate qu'il existe des groupements "solubilisants".

Par son caractère hydrophile, la fonction alcool, exerce en ce sens une influence notable.

Nous avons obtenu avec divers aminoalcools :

TABIEAU 27
AMINOALCOOLS

Monoéthanolamine	Aucun précipité
Diéthanolamine	Aucun précipité
Triéthanolamine	Aucun précipité
N-diméthylaminoéthanol	Précipitation quantitative
N-diéthylaminoéthanol	Précipitation quantitative

En fonction de son poids moléculaire et de son pK , le résultat de la monoéthanolamine est normal, sans faire intervenir la fonction alcool.

Il n'en est pas de même pour la diéthanolamine, car on sait que son homologue purement alcoylé, la diéthylamine, également en C_4 , précipite quantitativement. On constate aussi que la triéthanolamine ne précipite pas, alors que la triéthylamine donne un résultat satisfaisant.

Mais il faut tenir compte du rapport:

$$\frac{\text{Nombre de fonctions alcool}}{\text{Nombre de fonctions azotées.}}$$

Ce rapport joue ici à propos de deux couples de molécules, à poids moléculaires sensiblement égaux :

- a) diéthanolamine et N-diméthylaminoéthanol,
- b) triéthanolamine et N-diéthylaminoéthanol.

En effet :

- a) la diéthanolamine a pour rapport 2/1
le N-diméthylaminoéthanol a pour rapport 1/1
- b) la triéthanolamine a pour rapport 3/1
le N-diéthylaminoéthanol a pour rapport 1/1

Or, le N-diméthylaminoéthanol et le N-diéthylaminoéthanol précipitent quantitativement.

Il apparaît donc que l'augmentation du nombre de fonctions alcool par rapport au nombre de fonctions azotées contenues dans une même molécule soit un élément défavorable à l'aptitude à la précipitation de cette molécule.

On constate également cette action défavorable à la précipitation dans le cas de la présence au sein de la molécule, de groupements fonctionnels carboxyles, propres à atténuer par interaction la basicité du groupement azoté.

Ainsi , les acides pyridine sulfonique et pyridine carboxyliques ne précipitent pas alors que la pyridine précipite.

Il est à noter dans le même sens que la p.nitro-aniline ne précipite pas du tout le réactif TPB, alors que l'aniline donne une précipitation partielle.

L'action défavorable du groupement carboxy peut être minimisée si celui-ci est engagé, par exemple, dans une estérification, à condition toutefois que la molécule ait un poids moléculaire suffisant ; dans la série des nicotates, seul des composés essayés, le nicotatate de galactose précipite quantitativement.

De même l'amidification diminue l'action du groupement carboxy et permet la formation de sels insolubles : c'est le cas du nicotinamide, du diéthylamide nicotinique, de l'hydrazide isonicotique.

En série hétérocyclique, la pyridine, la pipéridine, la N-méthylpyridine qui contiennent une fonction simple de la même série, précipitent quantitativement. Les pyridones et leurs dérivés ne précipitent pas. Tels sont l' α -pyridone, pipéridone, N-méthyl α -pyridone, N-méthyl α -thiopyridone, Thiopyridone, dicétopipérazine. Enfin, nous avons noté l'influence de la nature de la fonction azotée basique sur le comportement de la molécule qui la contient:

Ainsi la fonction amine primaire, répétée dans une même molécule semble diminuer sa polarité ; tel est le cas en série aliphatique de l'éthylénediamine.

Il en est de même en série aromatique : si l'aptitude à la précipitation d'une mono-amine faiblement polaire comme l'aniline est déjà peu marquée, les phénylénediamines ne fournissent aucun précipité.

Toutefois, si les deux groupements sont suffisamment éloignés, par l'intermédiaire d'une chaîne carbonée (c'est le cas de la tétraméthylène diamine) la précipitation devient quantitative.

En série hétérocyclique, où la fonction azotée n'est pas de même nature qu'en séries aliphatique ou aromatique , la répétition de cette fonction ne semble pas défavorable : les bis-pyridiniums précipitent quantitativement ; le haut poids moléculaire de ces dérivés contribue vraisemblablement à leur donner une meilleure aptitude à la précipitation.

Il ne nous a pas été possible de préciser des lois rigoureuses concernant l'aptitude à la précipitation des substances étudiées ; nous pouvons cependant dégager les facteurs essentiels qui permettent, en première approximation, de prévoir si une molécule donnée peut être justiciable de l'emploi du réactif TPB comme réactif précipitant :

- Présence d'une fonction azotée basique et poids moléculaire suffisamment élevé,
- Certains groupements fonctionnels, soit par leur caractère hydrophile (groupements hydroxy), soit par leurs propriétés acides (carboxyles, sulfoniques, nitro), s'opposent à une précipitation quantitative.

C H A P I T R E 5

APPLICATION AU DOSAGE DES BASES ORGANIQUES

I - CONDITIONS OPERATOIRES DE LA PRECIPITATION

Les techniques de précipitation ont surtout été étudiées jusqu'ici en vue du dosage du potassium (Raff et Brotz (22) Rudorff et Zannier (24,25) Kohler (20) Geillmann et Gebauhr (18,31)

On envisagera successivement :

- La concentration de la substance à précipiter, celle du réactif et leur rapport,
- La température, le pH et le temps de précipitation,
- Les adjuvants et les modifications à apporter pour l'adaptation de la technique à des milieux spéciaux.

La prise d'essai de la substance à précipiter dépend de l'insolubilité du tétraphénylborate formé.

Le cas du potassium, particulièrement favorable, a permis une micro-précipitation sur une prise d'essai de 2 à 3 mg de potassium (Flaschka 17,12).

Les composés organiques étudiés au cours de notre travail ont fait l'objet de prises d'essai voisines de 20 à 30 mg (0,2 mEq) sous un volume d'environ 10 ml.

La concentration du réactif est plus facile à préciser. Si le minimum utilisé est 0,01 M (0,3 pour cent) (10) l'emploi courant se situe de 0,03 M à 0,15 M (soit 1 à 5 pour cent). La solution à 1 pour cent, plus maniable parce qu'elle risque moins de provoquer une surcharge locale au cours de la précipitation, est à préférer.

Le rapport des concentrations a été étudié systématiquement par Geillmann : un excès de réactif de 1,5 à 2 fois (en molarité) sur la théorie est nécessaire pour une bonne précipitation : cette proportion a été conservée par J.A.Gautier, J. Renault et F.Pellerin; nous l'avons adoptée.

L'action de la température, souvent discutée, a été traitée de façon diverse par les principaux auteurs : Flaschka (12), Rudorff (14) Schultz et Goerner (26), Kohler (20) effectuent une précipitation à chaud. Dans ce but, la solution de substances à précipiter est portée à 70°C; on ajoute le réactif goutte à goutte, et on refroidit. L'avantage de ce mode opératoire est de fournir un précipité facile à filtrer après un temps de repos relativement court.

Il peut y avoir des inconvénients à opérer à chaud : Geillmann a montré que l'élévation de la température entraîne :

- des pertes lors de la filtration, par augmentation de la solubilité du précipité ;
- des surcharges éventuelles du tétraphénylborate (décomposition du réactif). Il effectue donc la précipitation vers 20°C et refroidit vers 3°C.

Marquardt et Vogg (67) dans le cas de la choline et de l'acétylcholine, opèrent, pour l'ensemble des opérations, à 0°C ; de même

Raff et Brotz (22), Sporek et Williams (46). Cette technique "à froid" offre peut-être plus de sécurité pour des molécules précipitant facilement (sel de potassium et de bases organiques fortes), mais, dans le cas général, elle exige un repos de l'ordre de 24 Heures pendant lequel le réactif peut se dégrader.

En conséquence, nous avons employé le mode opératoire de Flaschka, qui ne présente pas d'inconvénients sensibles et qui est plus rapide. Pour notre part nous avons observé pour des bases organiques faibles en opérant à froid (PH = 4) un déficit de 5 pour cent, alors que la même solution traitée dans les mêmes conditions de concentration, pH et temps, mais vers 60-70°C, donne un résultat entaché d'une erreur relative notablement inférieure à 1 pour cent.

Le pH optimum du milieu réactionnel

Kohler (20) Rudorff (24) et Sporek (46) effectuent la précipitation vers pH 1 au moyen de l'addition d'un acide minéral, mais nos essais ont montré, avec ce mode opératoire, l'éventualité d'erreurs allant jusqu'à - 5 pour cent ; pour un volume total de 20 à 25 ml environ, acidifié par 0,25 ml ClH 2 N, nous avons obtenu :

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>	<u>Erreur p. cent</u>
n-butylamine	19,86	18,90	- 5 pour cent
Pipéridine	10,43	9,92	- 5 pour cent

Aussi, nous nous sommes ralliés à une acidité acétique faible (pH 4 à 5) comme le préconisent Geilmann (31) Raff et Brotz (22) Flaschka (12) Cluley (41) Marquardt et Vogg (67) Rudorff (14) Schultz et Goerner (26)

Ces auteurs estiment qu'à un pH inférieur à 3 il y a deux risques importants :

- La dégradation du réactif,
- La dissolution partielle du précipité.

Comme le fait remarquer CLULEY, le problème est difficile à résoudre car une précipitation en milieu faiblement acide fournit un composé qui se sédimente mal et qui colmate les filtres, tandis qu'une acidité plus forte se situe dans le domaine de décomposition du réactif.

Le temps de repos du milieu réactionnel contenant le tétraphénylborate insoluble importe beaucoup, en vue d'une filtration commode de celui-ci.

Il dépend de la technique de précipitation choisie. Si l'on précipite à froid, souvent 24 h. sont nécessaires ; à chaud, en revanche le précipité peut être filtré sans colmatage, au bout de 20 minutes au plus et l'eau mère est parfaitement limpide.

Certains autres détails opératoires doivent être précisés :

Ainsi Rudorff (14,39) Schultz et Goerner (26) ont montré que

l'addition d'une solution aqueuse à 10 pour cent de chlorure d'aluminium favorise le mûrissement du précipité. Celui-ci acquiert plus facilement et plus rapidement la granulation convenable à la récolte sur filtre d'Allinh ou sur creuset en verre fritté de porosité 4. Nous avons conservé l'emploi de cet adjuvant.

La composition des solutions destinées à laver le précipité a été assez discutée dans le cas du sel de potassium.

Flaschka, Kohler (12,20) emploient l'eau saturée de tétraphénylborate de potassium qui provoquerait souvent des surcharges allant jusqu'à + 2 pour cent (Geilmann). Raff et Brotz (22) Spier (28) Rudorff et Zannier (39) utilisent une solution aqueuse à 1 pour cent d'acide acétique. On pourrait relever alors, dans certains cas, des pertes d'environ - 0,5 pour cent.

Geilmann (18,31) a préconisé l'emploi d'une solution aqueuse à 1 pour cent d'acide acétique, saturée du tétraphénylborate traité. Cette modalité est inutilisable dans la pratique des dosages de molécules organiques très variables : il faudrait disposer alors d'autant de solutions de lavages que de produits à doser.

Aussi, avons-nous utilisé la solution d'acide acétique à 1 pour cent, ceci sans noter d'erreurs.

Certains éléments peuvent gêner un dosage effectué dans un milieu plus ou moins complexe. Ainsi le manque de spécificité du réactif vis à vis du cation ammonium lors de la détermination du potassium dans les engrais, a obligé Berkhout (11,52) à éliminer l'ammonium pour l'emploi du formaldéhyde. Dans le même but Muraca (35) effectue deux minéralisations nitriques, déplace par chauffage en présence de soude et procède enfin à une oxydation par l'hypobromite.

Des phénomènes d'adsorption peuvent également intervenir. Les alcalinoterreux sont éliminés avant la précipitation du potassium, par l'action de Na_2CO_3 (Schobe et Fricker (15) Raff et Brotz (22). L'emploi de l'acide éthylènediamine-tétracétique peut être utile dans ce cas (Berkhout) (11,52)

En tenant compte de toutes les observations présentées nous avons donc retenu pour la précipitation les conditions suivantes :

- Prise d'essai : 0,2 m Eq basique pour un volume de 10 ml.
- Concentration du réactif : 1 pour cent
- Excès de réactif, en molarité : 1 à 2 fois la quantité théoriquement nécessaire.
- Température : 60 - 70° C.
- pH du milieu réactionnel : 4 à 5, par acidification acétique
- Temps de repos : 20 minutes
- Emploi d'une solution de chlorure d'aluminium
- Solution de lavage : acide acétique à 1 pour cent.

II - MODALITÉS D'APPRECIATION DU PRÉCIPITÉ :

Ayant précipité quantitativement la substance à doser, il convient d'étudier les différents procédés utilisables pour terminer le dosage.

I - MÉTHODES GRAVIMÉTRIQUES

La gravimétrie qui respecte l'identité du composé formé, a retenu l'attention de nombreux auteurs. Dans le cas du potassium, un coefficient de transformation particulièrement favorable ($K_2O/2\text{ TPBK} = 0,132$) a permis un emploi microgravimétrique du réactif (12). Mais les molécules organiques, du fait de leurs poids moléculaires variables, et généralement élevés, présentent des coefficients qui vont de 0,157 (triméthylamine) à 0,481 (N-diméthyl-octadécylamine : le procédé gravimétrique est donc, en général, moins avantageux. (2,9,12,78,92).

En outre, alors que la stabilité du tétraphénylborate de potassium est suffisante pour permettre une dessiccation convenable du précipité à 100° , la fragilité des sels complexes organiques obtenus n'autorise pas un tel mode opératoire (87) ; le recours à la dessiccation sous vide phosphorique, dès lors nécessaire, ne fait qu'allonger la technique.

THERMOGRAVIMÉTRIE

Lorsque la dessiccation est effectuée dans le vide phosphorique, on aboutit à des résultats corrects mais la technique est peu applicable aux déterminations de routine en raison de sa durée.

La dessiccation à l'étuve est certes rapide, mais elle conduit souvent à des résultats aberrants, par suite de la dégradation du produit.

De plus, lors de la détermination du point de fusion de tétraphénylborates de bases organiques, il est fréquent d'observer une décomposition au voisinage de la fusion (82) (89)

Cette labilité nous a incité à étudier le comportement à la chaleur des tétraphénylborates organiques.

Dans ce but, nous avons pratiqué la technique thermogravimétrique sur les tétraphénylborates isolés, en faisant progressivement varier la température en fonction du temps.

Nous avons employé la thermobalance de Chevenard, à enregistrement photographique ; le gradient de montée en température a été réglé, au moyen d'un calibre directeur, à 200°C par heure et nous avons utilisé le couple thermoélectrique usuel BTE - CTE.

Pour des prises d'essai de l'ordre de 200 mg, nous avons fait varier la température jusqu'à 350 ou 500°C et réglé l'appareil, de manière que le spot impressionne le papier sur toute l'étendue de la courbe de décomposition. Après refroidissement, on pèse le résidu.

Nous avons ainsi étudié les tétraphénylborates de :

- n-butylamine
- méthyl-2 n-héxylamine
- Di-n-butylamine
- Pyridine
- Amide nicotinique
- Hydroxy-8 quinoléine
- Chlorpromazine
- Carbamazine

D'après les courbes, obtenues par enregistrement photographique, (figures 1 à 8), on observe dans tous les cas :

- à 200°C une perte de 50 à 75 pour cent,
- à 300°C une perte de 90 pour cent.

Le résidu est constitué par B_2O_3 et des produits charbonneux de combustion.

Les tétraphénylborates d'amines aliphatiques conduisent rapidement à une dégradation quasi complète : en effet les poids des résidus, trouvés gravimétriquement et graphiquement, sont comparables aux poids des résidus calculés d'après la teneur théorique en Bore, exprimée en B_2O_3 ; on a en effet (Tableau 28) :

TABLEAU 28	RESIDU EN mg (Rapporté à 200mg de prise d'essai)		
	Gravimétrique	Graphique	Théorie B_2O_3
n-butylamine	21,7	13,5	18,0
méthyl-2 n-héxylamine	18,9	14,6	16,4
Di-n-butylamine	13,7	16,7	15,8

Les tétraphénylborates de bases hétérocycliques et de bases complexes sont décomposés rapidement. On observe une plus grande difficulté à dégrader les termes ultimes de cette décomposition : aussi les résidus obtenus sont plus importants que prévu (tableau 29)

TABLEAU 29	RESIDU EN mg		
	Gravimétrique	Graphique	Théorie B_2O_3
Pyridine (à 331°C)	33	34	17,8
Nicotamide	37,2	38	16
Hydroxy-8 quinoléine	30,3	28	15,3
Chlorpromazine	29,3	32	11,8
Carbamazine	24	31	13,7

Au-delà d'une température plus élevée le résidu correspond sensiblement à la théorie.

Ainsi dans le cas de la pyridine (Tableau 30) :

TABLEAU 30	RESIDU EN mg		
	Gravimétrique	Graphique	Théorie(B_2O_3)
Tétraphénylborate de pyridine			
à 331°C	33	34	17,8
à 550°C	18	19	17,8

Enfin, nous avons étudié, à titre de comparaison le tétraphénylborate de sodium lui-même.

Ce dernier est plus stable : à 517°C, on recueille, pour une prise d'essai de 200 mg, un résidu de

50mg (gravimétrie)
58mg (graphiquement)

pour une teneur théorique en $B_2O_3 + 0 Na_2$ correspondant à un résidu de 36 mg.

Si l'on compare l'allure des courbes obtenues (fig.9), on constate que dans les conditions usuelles d'emploi analytique, le tétraphénylborate de sodium peut être considéré comme stable : en effet une perte de poids n'apparaît qu'à partir de 250°C environ.

La thermolabilité des tétraphénylborates de bases organiques est nettement mise en évidence ; la perte de poids de l'échantillon (traduite par l'inclinaison de la courbe vers le bas) se manifeste dès que l'on se trouve dans une zone de température allant de 80°C à 160°C environ.

Par ailleurs, mis à part le cas de l'hydroxy-quinoléine toutes les courbes ont pratiquement le même aspect ; mais la température à partir de laquelle l'échantillon commence sa décomposition ne semble pas indifférente (87)

Elle paraît en effet se situer toujours au voisinage d'une température correspondant à un changement d'état de la base engagée (point de fusion, point d'ébullition, point de sublimation).

Ainsi :

Fig.1 : Le tétraphénylborate de n-butylamine commence à se dégrader à partir de 110°C environ alors que le point d'ébullition de la n-butylamine est de 78°C.

Fig.3 : Le tétraphénylborate de di-n-butylamine commence à se dégrader vers 145°C alors que le point de fusion est de 144°C et que le point d'ébullition de la base est de 159,6°C.

Fig. 4 : La pyridine a un point d'ébullition à $115,5^{\circ}\text{C}$: c'est à partir de cette température que son tétraphénylborate se décompose.

Fig 7 : Le tétraphénylborate de chlorpromazine se dégrade dès la température de $130-140^{\circ}\text{C}$ atteinte, alors que la phénothiazine, support important de la molécule, sublime à partir de 130°C .

Fig. 8 : Enfin pour la carbamazine, de point de fusion 126°C , la décomposition de son tétraphénylborate semble se produire dès cette température.

Ces données sont résumées dans le tableau 31

TABLEAU 31

Température de début de dégradation : relation avec des températures de changement d'état du cation

Tétraphénylborates	θ de début de dégradation	
n butylamine	110°C	78°C : Eb de la n-butylamine
di-n-butylamine	145°C	145°C : pF du TPB di-butylamine
		159°C : Eb de la dibutylamine
Pyridine	115°C	$115,5^{\circ}\text{C}$: Eb de la pyridine
Chlorpromazine	$130 - 140^{\circ}\text{C}$	130°C : Sublimation de la phénothiazine
Carbamazine	130°C	126°C : pF de la base de la carbamazine

Les courbes de la thermogravimétrie des tétraphénylborates de Nicotamide et de 8.hydroxyquinoléine présentent un aspect particulier, par suite de l'existence d'un palier :

Fig : 5 Dans le cas du Nicotamide, le poids ne varie pas entre 115°C et 140°C environ. Or la perte de poids enregistrée au début de ce palier est de 35 mg ; en la rapportant à la molécule de nicotamide, cette valeur correspondrait à la masse du groupement fonctionnel CONH_2 ; autrement dit, après le palier, on devrait trouver une courbe très voisine de la courbe fournie par la thermogravimétrie du tétraphénylborate de pyridine, ce qui se vérifie très sensiblement;

(dans le figure 10 l'échelle de perte de poids a été reprise en considérant la deuxième partie de la décomposition du T.P.B. de nicotamide comme la décomposition d'un tétraphénylborate de pyridine avec une prise d'essai initiale théorique de 200 mg).

Fig. 6 : Dans le cas du tétraphénylborate d'hydroxy-8-quinoléine, le palier est très long ; il s'étend entre 130 et 240°C .

En analysant la première partie de la courbe, (fig. 6) (température inférieure à 130°C), il semble que tout se passe comme si l'oxine

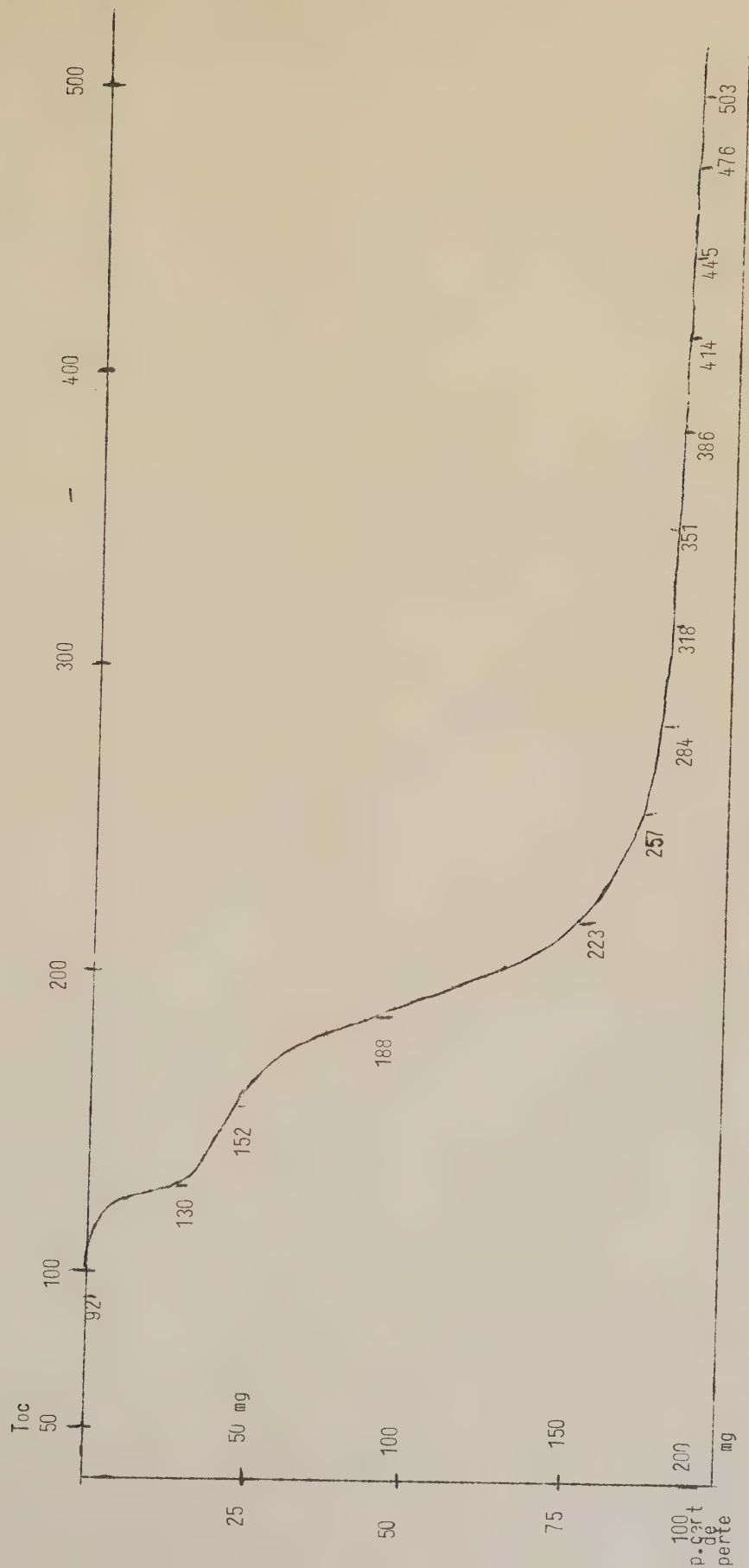


Fig. 1 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TÉTRAPHÉNYLBORATE DE n-BUTYLAMINE

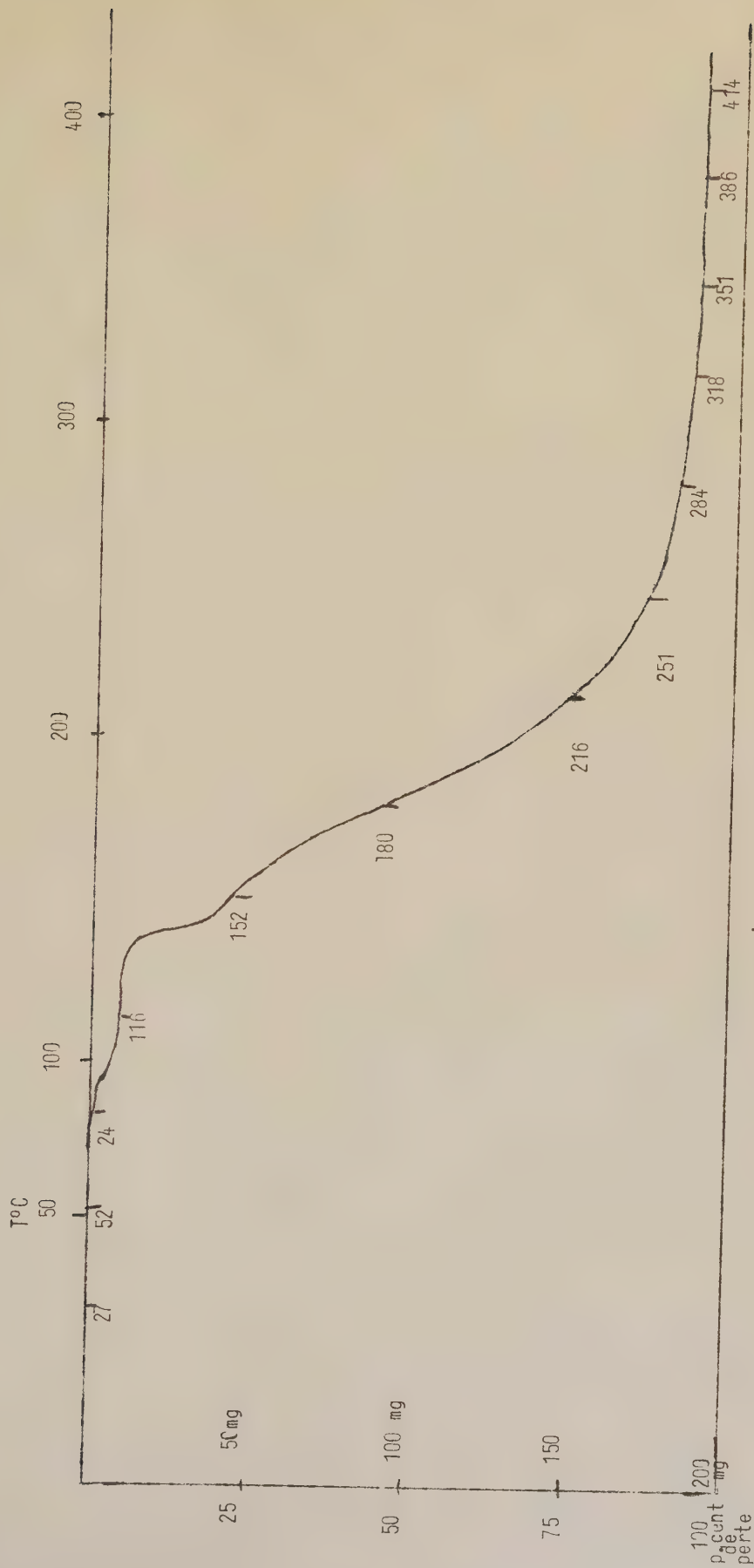


Fig. 2 . THERMOGRAVIMÉTRIE DU TÉTRAPHÉNYLBORATE D' - MÉTHYL-HEXYLAMINE

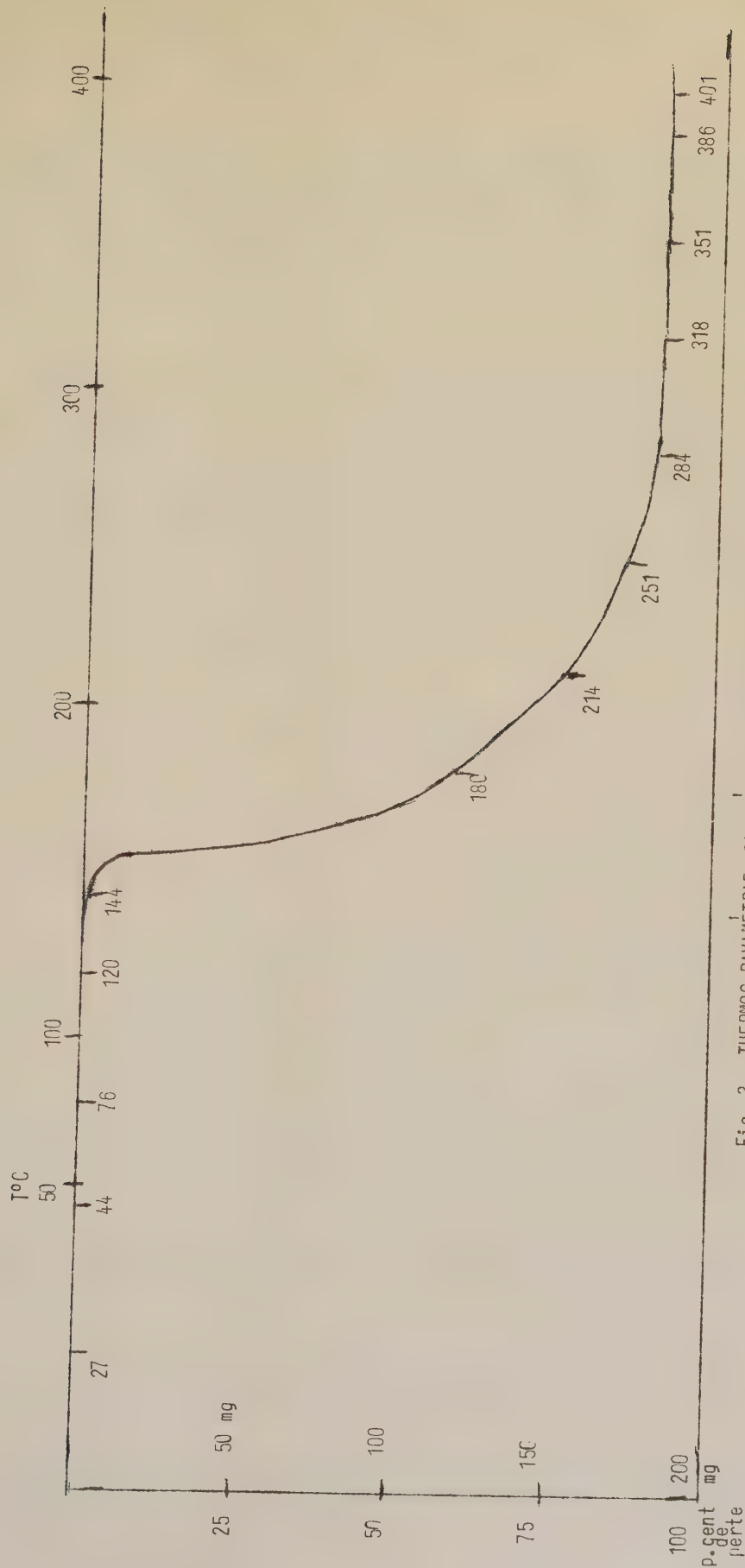


Fig. 3 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TÉTRAPHÉNYLBORATE DE DI-*n*-BUTYLAMINE

fondait (pF 75-76) et se décomposait entièrement ; or la position du palier indique une perte de poids de 65 mg ce qui rapporté au poids de la prise d'essai (206 mg) correspond exactement (64,5 mg) à la partie "8-hydroxyquinoléine" de l'ensemble du tétraphénylborate.

Dès lors, le palier et la bourbe qui lui fait suite doivent représenter la décomposition du tétraphénylborate seul :

On vérifie aisément cette hypothèse en portant sur un même graphique les courbes de décomposition du tétraphénylborate de sodium et du tétraphénylborate de 8-hydroxyquinoléine. Les courbes représentées sur la figure II, ont été établies en portant en abscisses les températures et en ordonnées le pourcentage de perte par rapport à la prise d'essai. On constate que les deux courbes ont la même allure et que le début de décomposition se situe dans les deux cas aux environs de 245°; elles sont ensuite sensiblement superposables jusqu'à 320° environ ; à partir de cette température, les deux courbes se séparent nettement ce qui devait être attendu puisque le résidu fixe de tétraphénylborate de sodium est plus important que celui de la décomposition du tétraphénylborate de 8-hydroxy-quinoléine.

Nous sommes amenés à conclure de ces observations que la partie cationique de la molécule de tétraphénylborate conditionne, par une thermolabilité propre à son caractère organique, la modification de l'allure de la courbe. La liaison (anion tétraphénylborique) - (cation base organique) apparaît assez lâche, et si le caractère salin peut être retenu, il convient de noter la faible cohésion de l'ensemble. L'expérimentation ainsi conduite par thermogravimétrie rend bien compte :

- de la décomposition observée lors de la fusion
- de la nécessité de précautions à prendre vis à vis de la chaleur, en vue des dessiccations opérées au cours de manipulations analytiques.

II) METHODES PHYSIQUES :

Les avantages particuliers de certaines techniques physiques ont incité quelques auteurs à préconiser leur emploi.

Un procédé turbidimétrique a été proposé comme microméthode par J. de la Rubia (7) dans le cas du potassium.

La solution potassique, traitée en milieu tamponné convenable par le tétraphénylborate de sodium, produit un trouble évalué par photométrie en lumière blanche.

On peut ainsi opérer sur des teneurs de 10 à 30 mg de potassium; des valeurs supérieures conduisent à une sédimentation trop rapide et une granulation trop intense du précipité pour permettre une mesure valable.

L'avantage de cette technique, précisé par l'auteur, est sa rapidité : 24 mesures en 90 minutes !

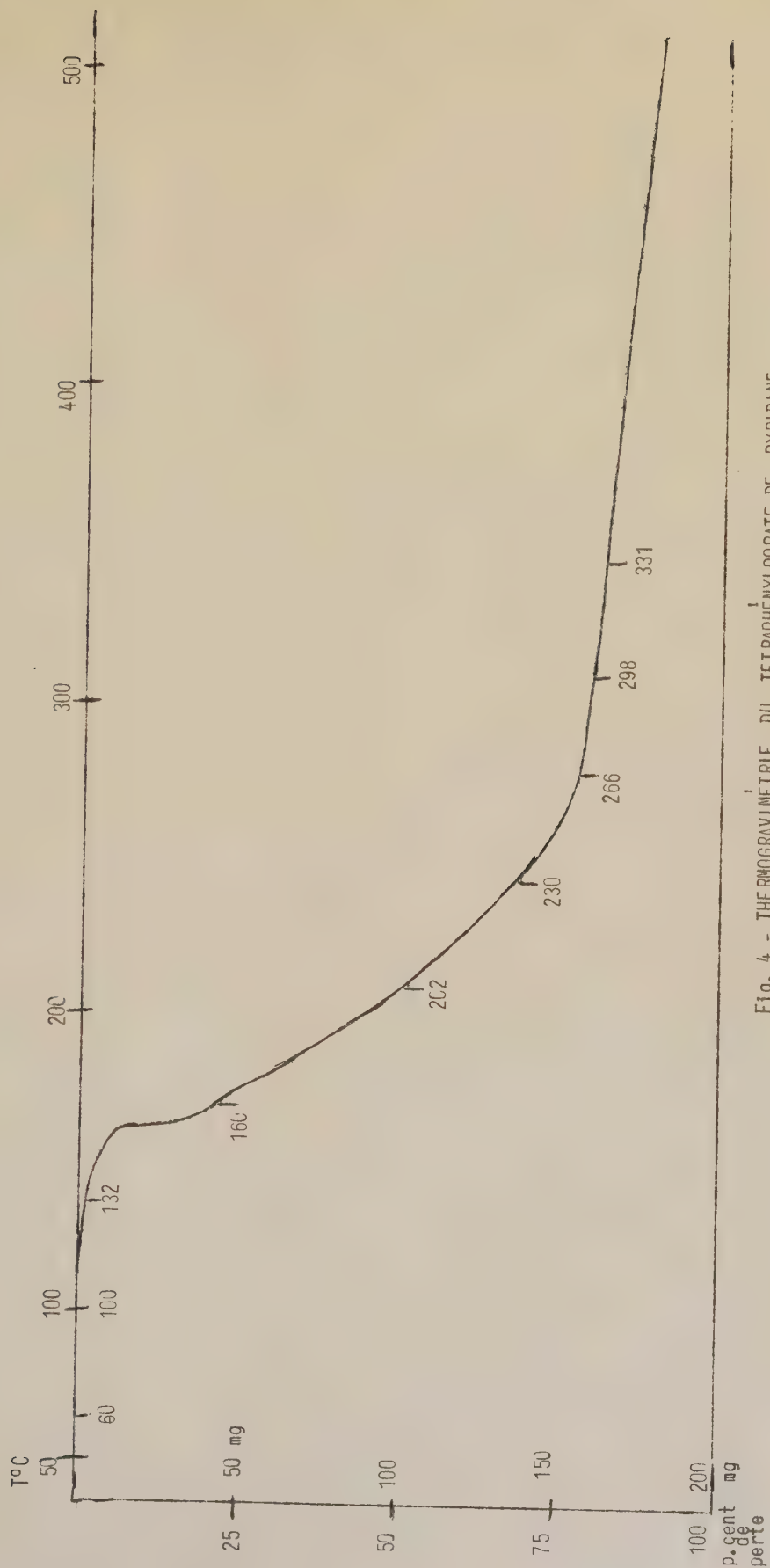


Fig. 4 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TETRAPHÉNYLBORATE DE PYRIDINE

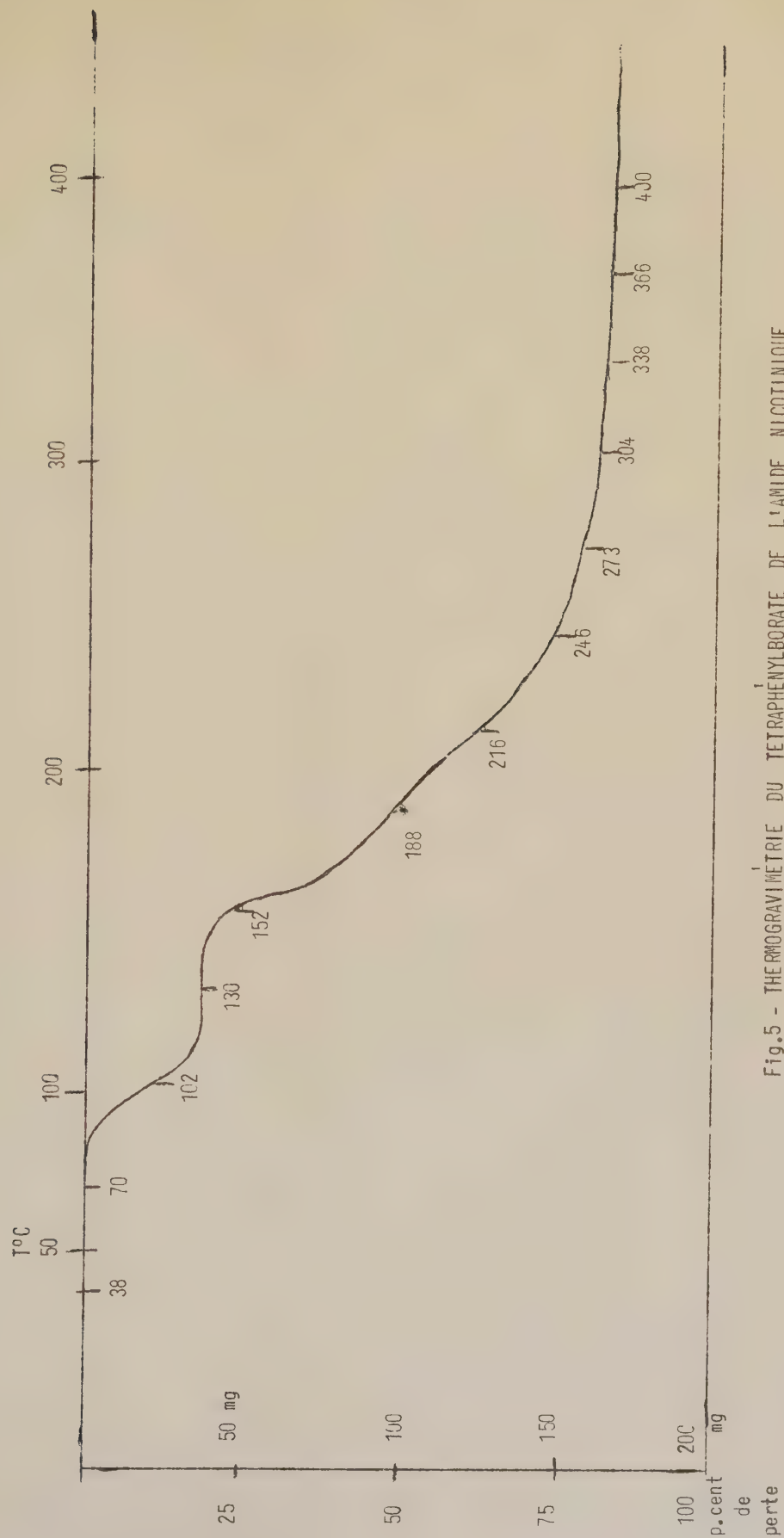


Fig.5 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TETRAPHENYLBORATE DE L'AMIDE NICOTINIQUE

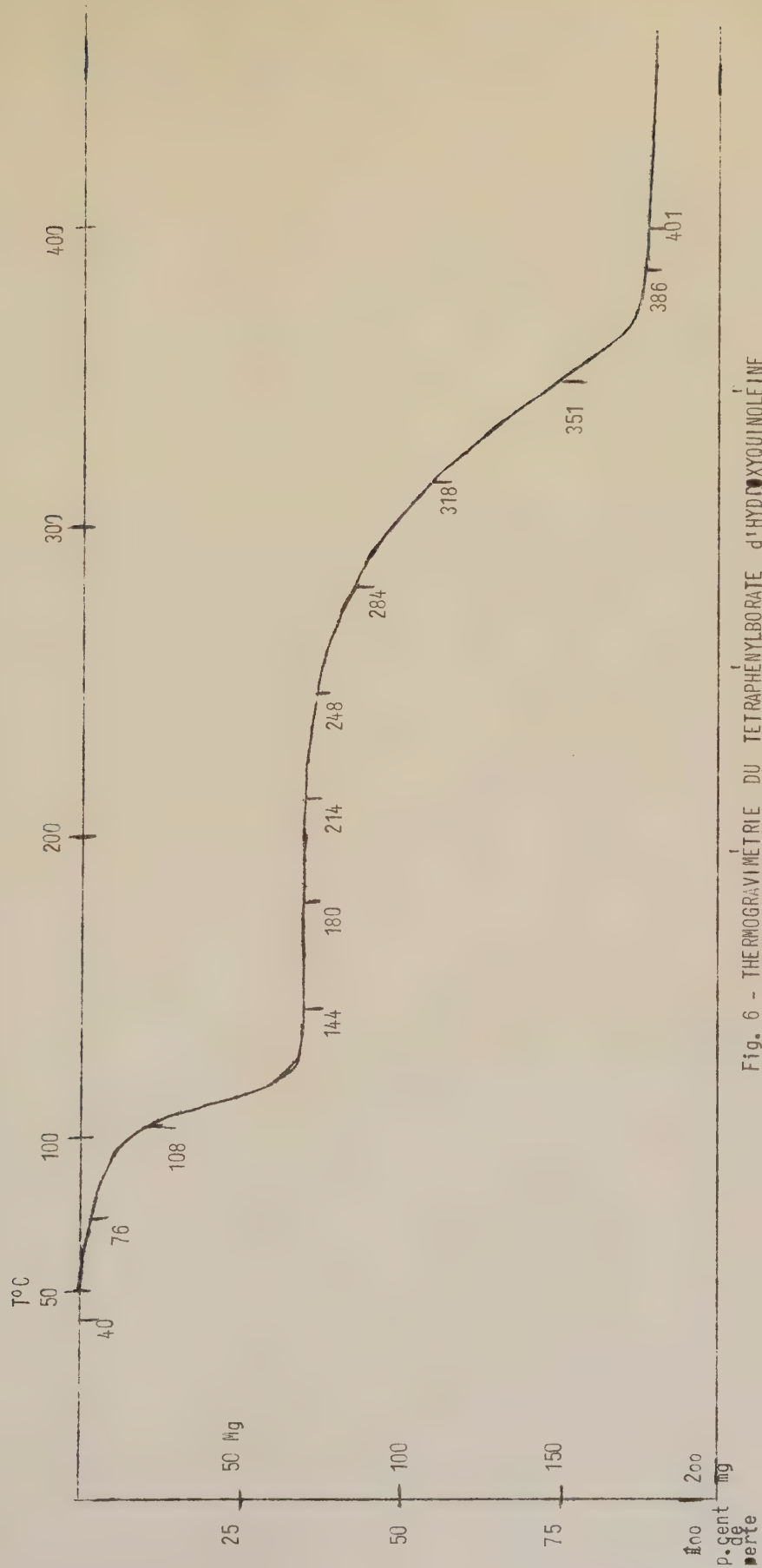


Fig. 6 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TETRAPHÉNYLBORATE DIHYDROXYQUINOLINE



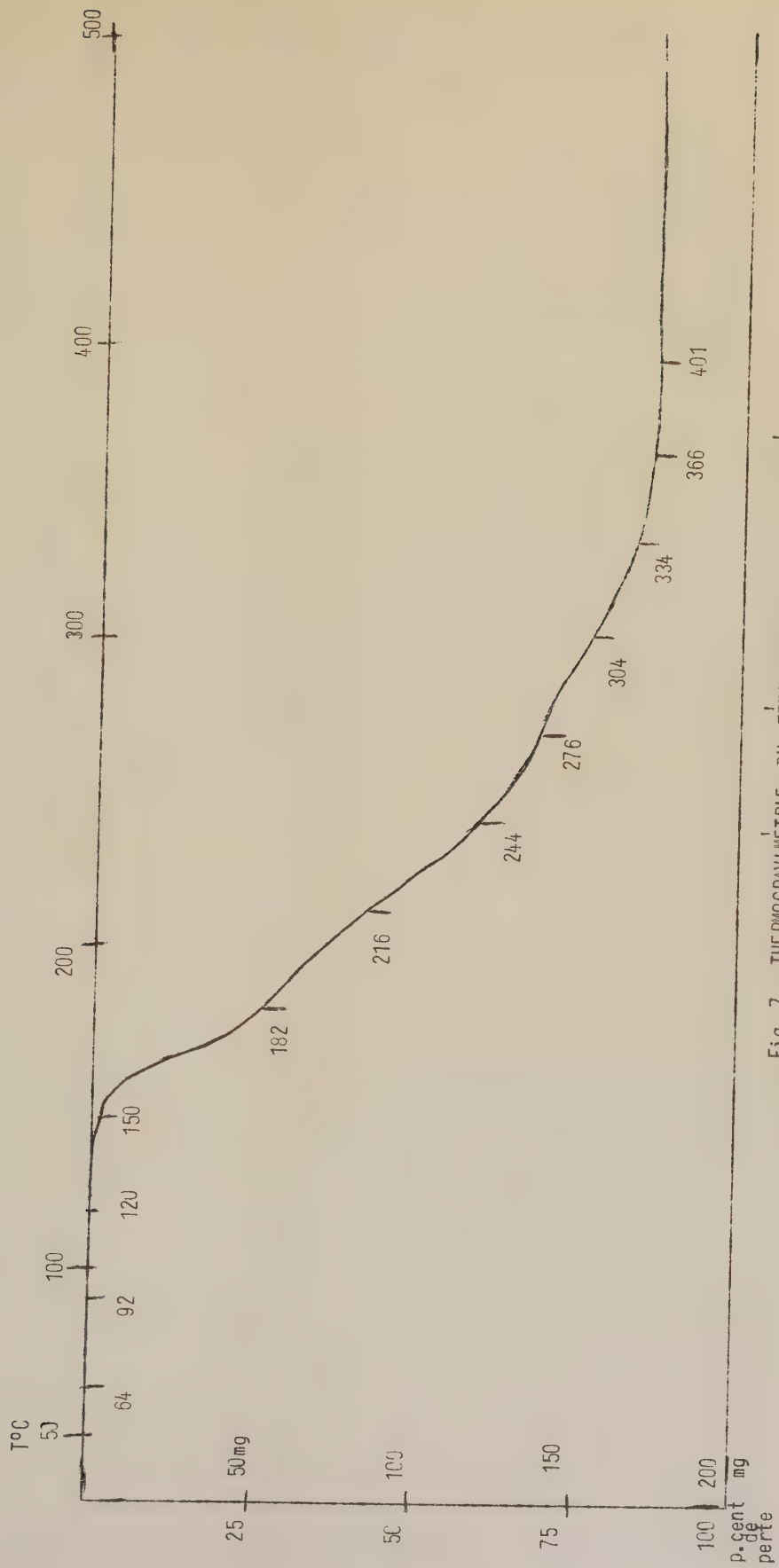


Fig. 7 - THERMOGRAVIMÉTRIE DU TÉTRAPHÉNYLBORATE DE PROMÉTHAZINE

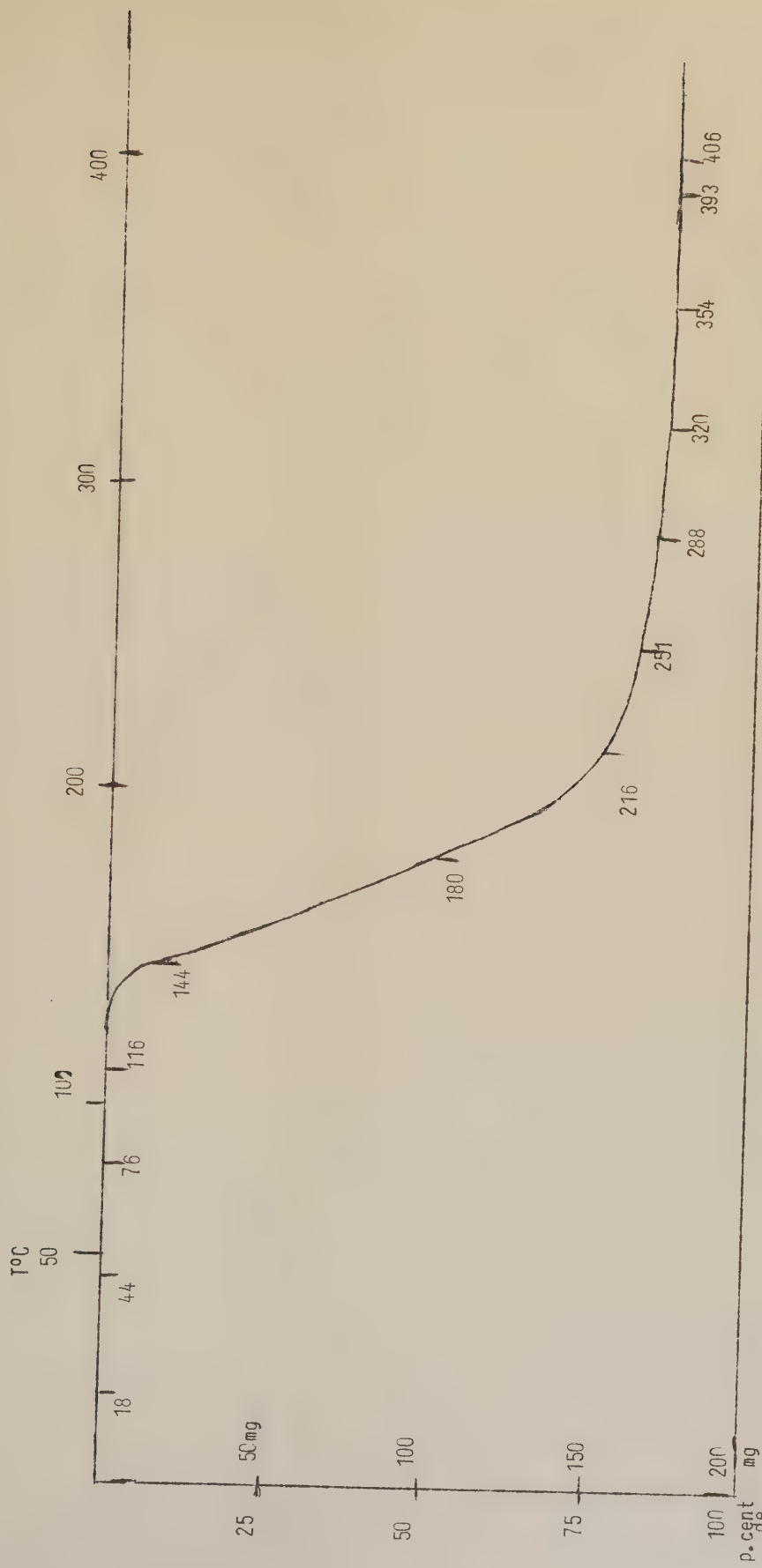


Fig. 8.- THERMOGRAVIMETRIE DU TETRAPHENYLBORATE DE CARDAMAZINE



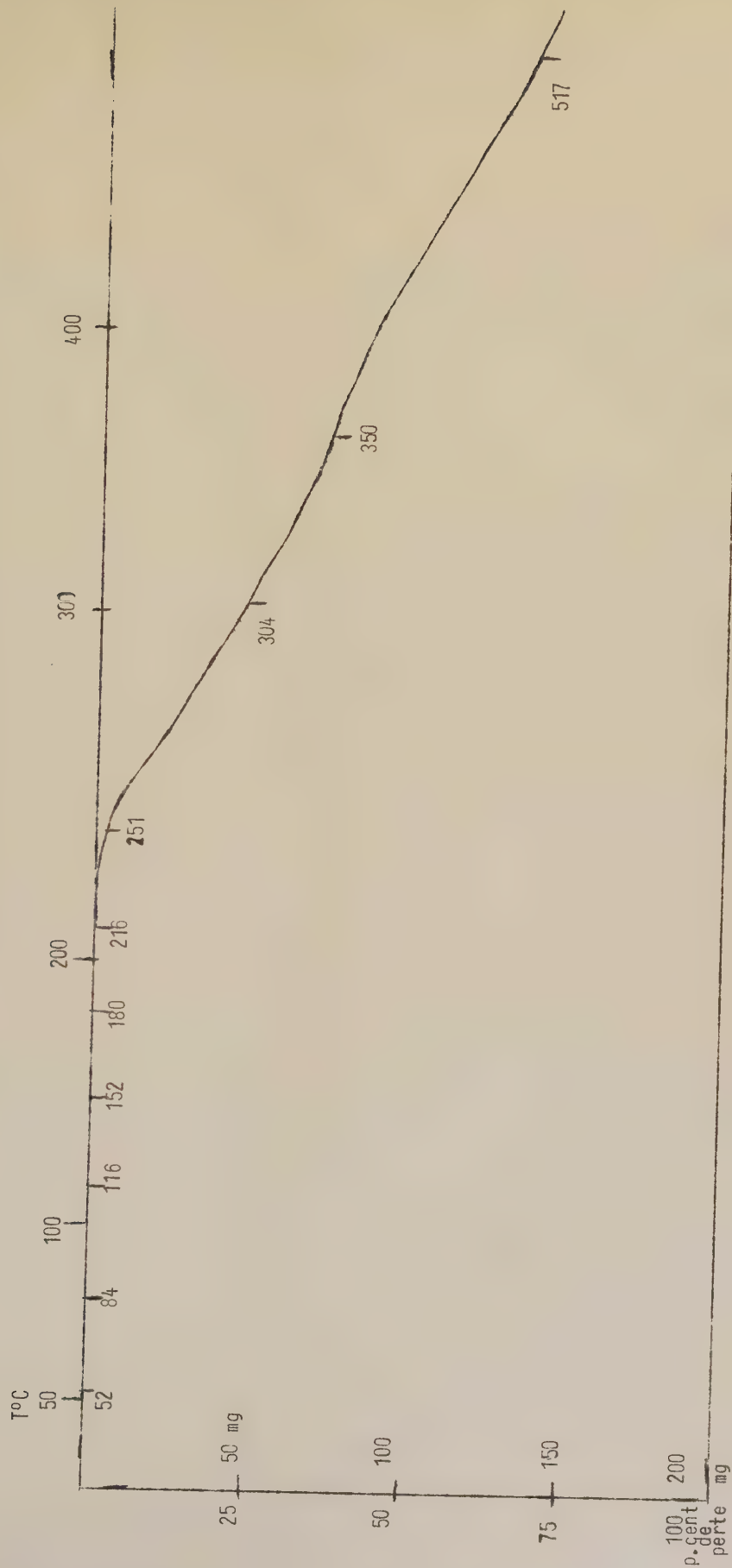


Fig.9 - THERMOGRAVIMETRIE DU TETRAPHENYLBORATE DE SODIUM

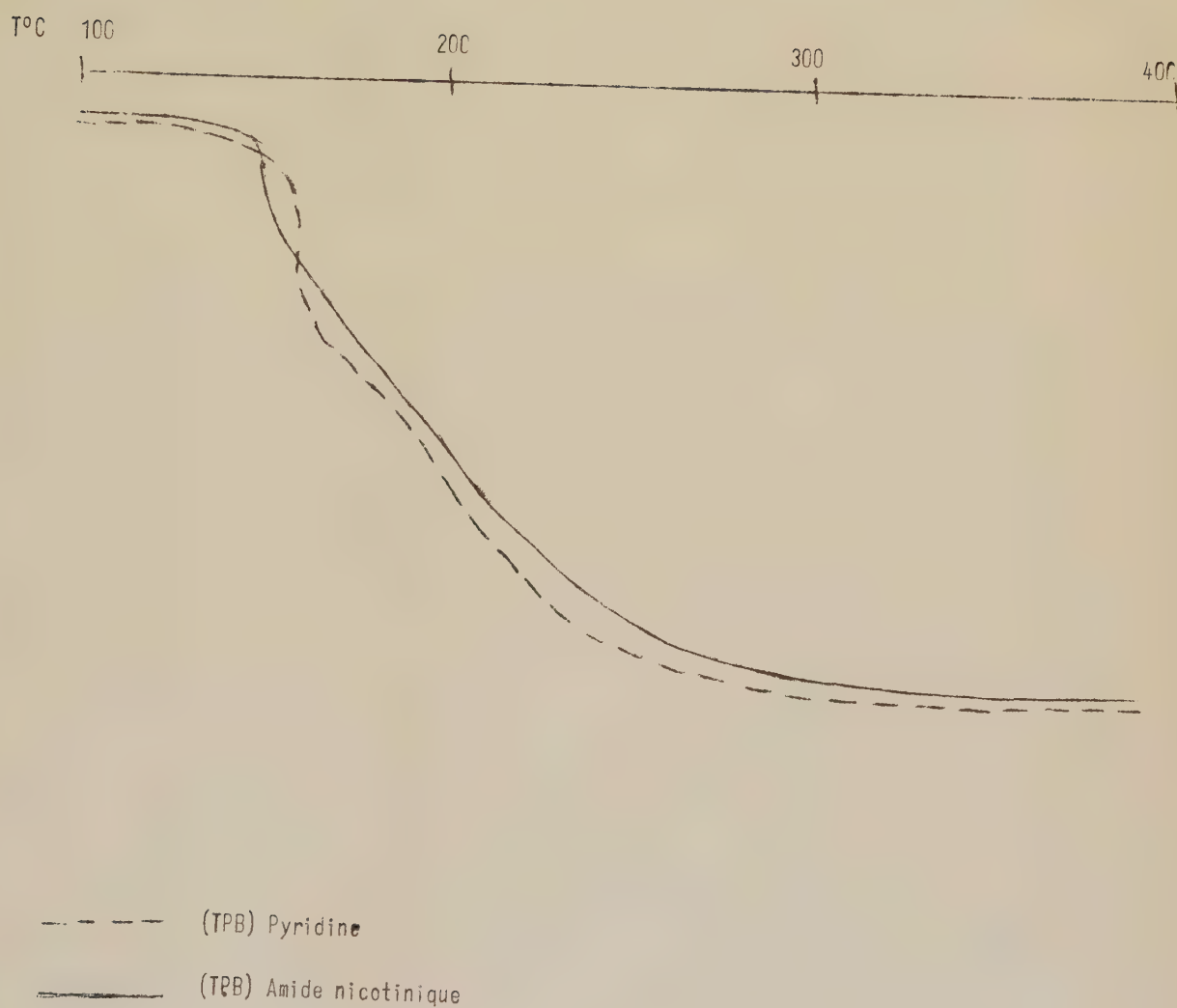


Fig.10 - COURBES THERMOGRAVIMETRIQUES DES TETRAPHENYLBORATES
DE PYRIDINE et d'AMIDE NICOTINIQUE, $T > 140^{\circ}\text{C}$

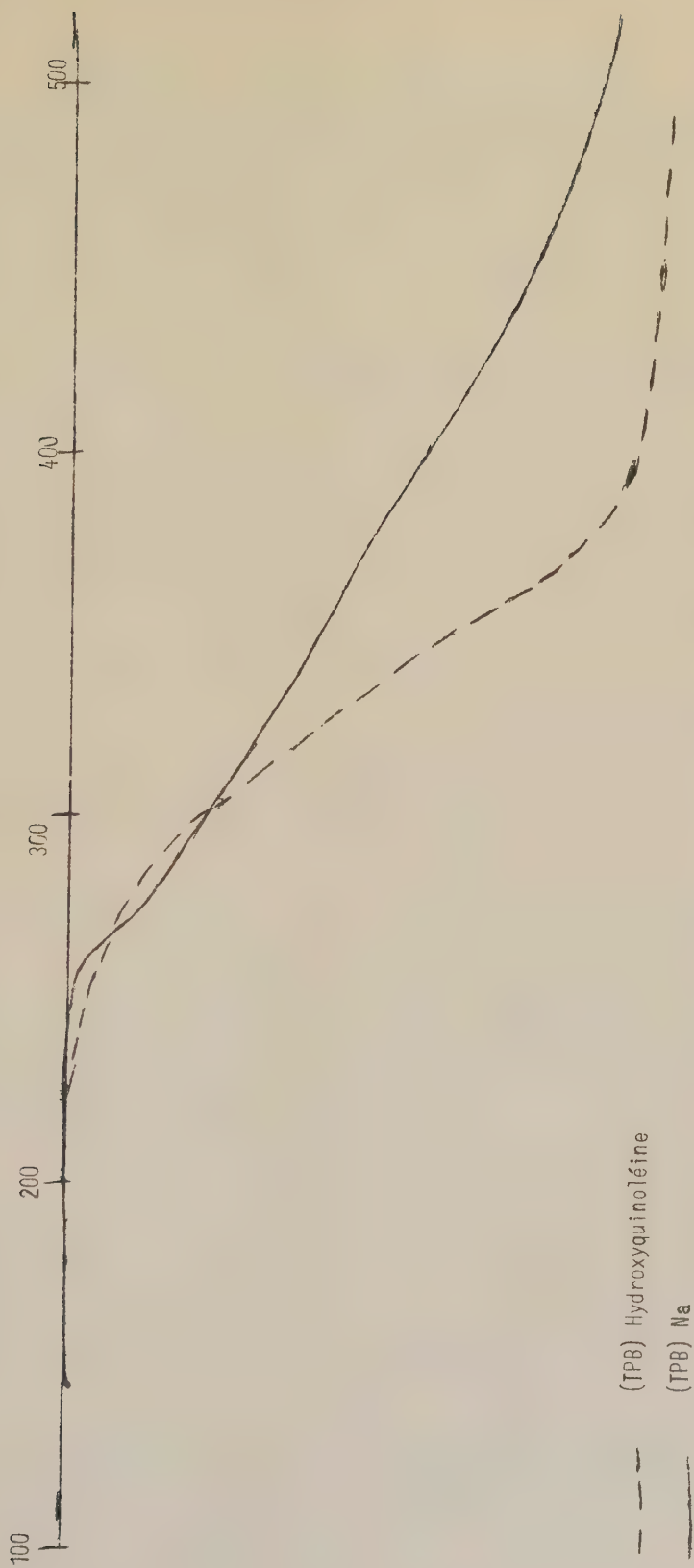


Fig.11 . COURBES THERMOGRAVIMÉTRIQUES DES TETRAPHENYLBORATES d'HYDROXYQUINOLINE & DE SODIUM
 $T > 144^{\circ}\text{C}$

Pflaum et Howick (57) pratiquent, sur les tétraphénylborates d'éléments minéraux, un dosage par spectrophotométrie en ultra violet avec l'acétonitrile comme solvant ; Gautier, Renault et Rabiant pratiquent de même pour le dosage d'alcaloïdes (80).

En effet, les points intéressants des courbes de transmission en fonction de la longueur d'onde ont des positions différentes selon les éléments, ce qui est de nature à permettre des dosages différentiels.

Wachsmuth et Mertens (78) proposent une méthode colorimétrique mise en oeuvre par dissolution du tétraphénylborate obtenu dans l'acide sulfurique, et détermination du Bore contenu par la réaction avec la I-I'dianthrimide.

La conductimétrie est utilisée par Raff et Brotz (22) ainsi que par Jander et Anke (56). Ils effectuent la précipitation du potassium en milieu acétique avec une solution titrée de tétraphénylborate de lithium standardisée au préalable sur le bromure de potassium. Les ions K^+ sont remplacés par Li^+ moins mobiles, d'où diminution de la conductivité jusqu'au point d'équivalence ; puis la conductivité remonte avec la concentration ionique. Le point d'équivalence peut être déterminé géométriquement, ce qui augmente la précision du dosage.

Nous avons eu l'occasion d'utiliser cette technique (cf. p.46) et nous avons observé des modifications intéressantes de la courbe expérimentale selon que la précipitation existe ou non, est quantitative ou non.

L'avantage de ce mode opératoire réside dans une relative rapidité d'exécution, au moins dans le cas de dosages de routine .

La polarographie fournit une solution élégante.

Dans ce but, Kémula (34) effectue une précipitation par un excès connu de réactif TPB, excès qu'il détermine par polarographie à l'aide d'une solution de nitrate de Thallium $NO_3 Tl.$, avec du nitrate de sodium $NO_3 Na$ comme électrolyte.

Le point d'équivalence est obtenu graphiquement.

Findeis - (88) (92) procède à l'enregistrement automatique de polarogrammes obtenus après dissolution du tétraphénylborate de potassium dans le N, N'-diméthylformamide avec l'iodure de tétrabutylammonium comme électrolyte de support. Dans certaines limites de concentration (0,08 à 3 mg de K) les hauteurs de vagues sont proportionnelles à la teneur en tétraphénylborate de potassium. Neyrovski (55) utilise l'hydroxyde de tétraméthyl ou de tétraéthylammonium comme électrolyte de support.

Toujours par les techniques d'électrochimie, Gayer (72) pratique une électrophorèse dans les conditions suivantes : - solvant : pyridine-acide acétique - eau - acide formique à 80 pour cent.

(Proportions I : 10 : 89 : 13,5)

ph : 2 - 3 - Tension : 60 V/cm

- temps d'électrophorèse : 40 minutes.

L'intérêt de cette technique est surtout qualitatif, car elle permet la séparation de différents produits précipités simultanément, à partir d'un milieu complexe, par le réactif TPB. L'auteur sépare ainsi Arginine 5-hydroxytryptamine, tryptamine, tyramine, adrénaline et histamine.

La séparation par voie chromatographique pure a été tentée par nous, sans succès ; il est en effet difficile de choisir le solvant.

1°) Un bon solvant, tel l'acétone, entraîne l'ensemble au front du solvant, et l'on ne peut déterminer un Rf valable, différent de 1.

2°) Un solvant acide, tel le classique butanol-acétique (4:1) laisse une trainée importante, rendant le chromatogramme illisible.

3°) L'acide acétique-acétone (4:1) donne une image en fuseau, relativement peu mobile.

Nous avons abandonné cette technique.

III - VOLUMETRIE

Les techniques volumétriques présentent l'avantage de la rapidité d'exécution et de la simplicité de la technique, tout en conservant la précision des méthodes gravimétriques ; dans le cas particulier qui nous occupe, la titrimétrie est parfois même supérieure à la gravimétrie, ainsi que nous l'avons déjà signalé, lorsque le coefficient de transformation est désavantageux. De plus elles ne nécessitent aucun appareil particulier. Aussi diverses méthodes ont été proposées.

TECHNIQUES VOLUMETRIQUES

a) basées sur une réaction de précipitation.

Rudorff ayant constaté, dès 1952 (14), l'insolubilité du tétraphénylborate d'argent dans un mélange hydro-acétonique, a introduit une technique argentimétrique.

Après dissolution du tétraphénylborate formé dans une quantité minimum d'acétone pour éviter la dissolution ultérieure du tétraphénylborate d'argent, il titre par le nitrate d'argent en présence d'un indicateur d'adsorption, l'éosine, dont le virage est amélioré par l'addition d'un sel fortement ionisé, le bromure de potassium.

Zymny (49), Schultz et Goerner (26) appliquent le même mode opératoire au potassium et à quelques bases organiques. Berkhout (51) (52) termine le dosage selon la technique de Mohr. Hahn (32) Rudorff (14) (24) et Gloss (19) précipitent le potassium au moyen d'un excès connu de tétraphénylborate de sodium dont ils déterminent ensuite le résidu par argentimétrie, soit directement selon Mohr, soit par retour selon Charpentier. Crane (60) pratique également un dosage argentimétrique, contrôlé par potentiométrie.

Toutefois, l'insolubilité du tétraphénylborate d'argent n'est pas parfaite, et l'emploi des procédés argentimétriques à l'échelle micro, ou semi micro analytique, est impossible.

b) Basées sur une réaction d'oxydo-réduction

On sait que le tétraphénylborate de potassium est justiciable, selon Spier (28) d'une technique oxydimétrique. Il utilise le pouvoir réducteur de l'anion $(C_6H_5)_4B^-$ vis à vis du nitrate cérrique, réactif dont il détermine l'excès $5/4$ au moyen de sel de Mohr, en présence d'ophtaloline. Ce procédé est sensible puisque 1 ml de solution centi-normale de sel Mohr correspond à $5,4 \mu g$ de potassium. Cependant, il ne semble pas que l'extension de cette technique à l'analyse organique soit possible, à cause du pouvoir réducteur du cation qui s'ajoute à celui de l'anion organique.

c) Les techniques protométriques peuvent fournir plusieurs solutions au problème du dosage.

I/ Protométrie après décomposition des tétraphénylborates :

Flaschka (90) (16), Amin (29) dans le cas du potassium, effectuent une minéralisation du précipité par calcination. Le sel est ainsi transformé en métaborate de potassium, justiciable d'un dosage usuel.

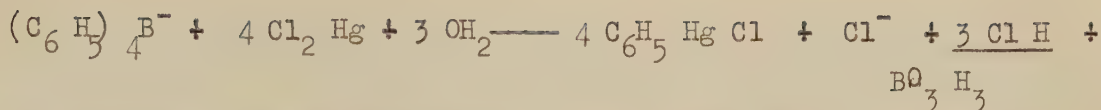
Zeidler (68) appliquant le réactif TPB à la détermination de diverses bases biologiques (...) applique la technique de Kjeldahl à la solution acétonique du précipité. Ce mode opératoire est peu commode si l'on veut conserver au dosage une bonne reproductibilité.

2/ Protométrie de transformation.

Flaschka et Sadek (54) font passer la solution acétonique du précipité dans une colonne contenant une résine échangeuse d'ions ; ils titrent alors C_6H_5BH libéré, dans un temps assez court (10 minutes) vu l'instabilité de ce produit (10 à 30 mg sont dosés)

Ievins (33) décrit un procédé nouveau repris par Schall (93) et Patel (94), basé sur la précipitation par un excès connu de réactif TPB ; Patel dose en retour l'excès de réactif par un ammonium quaternaire à longue chaîne en présence de bleu de bromophénol comme indicateur. Ievins sépare le précipité, et l'excès du réactif est mis en présence de chlorure d'ammonium, également en excès connu. On sépare le précipité de tétraphénylborate d'ammonium formé, et on dose l'ion Cl^- du filtrat par la soude en présence de phénolphthaléine, après blocage de l'ion ammonium au moyen de formaldéhyde. On peut reprocher à ce procédé son caractère peu expéditif, dû à la nécessité d'effectuer deux précipitations successives.

Wittig et Raff (1) Flaschka (70) (42), utilisent la réaction du chlorure mercurique vis à vis du tétraphénylborate précipité. Sous l'action de ce réactif, la molécule se décompose selon l'équation:



I équivalent d'anion tétraphénylborique libère donc 3 équivalents d'un acide fort titrable par la soude en présence d'un indicateur non influencé par $\text{B}(\text{OH})_3$. Ce procédé très avantageux permet d'opérer sur quelques mg seulement de tétraphénylborate.

(Dans le cas du potassium, 1 ml de solution décimale de soude correspond à 1,3 mg de potassium).

Les sous-produits de la réaction n'interfèrent pas dans le dosage, sauf dans le cas de tétraphénylborates de bases organiques faibles : le Cl^- du 2ème membre de l'équation correspond alors à un chlorhydrate où la partie cationique n'intervient pas du point de vue protométrique, et c'est 4 Cl^- qu'on titre au lieu de 3. Amin (50) met à profit les propriétés des résines échangeuses d'ions avant d'effectuer la réaction au chlorure mercurique. Il semble minimiser ainsi cet inconvénient.

L'ébullition, en milieu alcalin, du précipité peut conduire à des erreurs importantes, au cas d'analyse organique, par hydrolyse subsidiaire de certains groupements fonctionnels de la molécule organique (esters) : ce fait constitue un grave inconvénient de cette technique dans sa généralisation en analyse fonctionnelle : toutefois, dans les cas où il est possible, le procédé est très intéressant car il permet d'opérer à l'échelle micro analytique.

3/ La protométrie en milieu anhydre :

Elle a été mise à profit par Gautier, Renault et Pellerin (81) (84) pour la détermination des tétraphénylborates de bases organiques et d'ammoniums à longues chaînes. En effet, dans l'acide acétique anhydre, la polarité basique du cation est exaltée, tandis que la polarité acide de l'anion $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{B}^-$ déjà faible, est diminuée (Ce radical se trouve d'ailleurs rapidement décomposé dans ce milieu, en fournissant des sous-produits indifférents au point de vue de la protométrie). Les tétraphénylborates de bases organiques sont donc justiciables d'un dosage rapide et général. C'est là le procédé que nous avons utilisé. (Cf. technique).

Flaschka a introduit récemment (91) l'emploi de l'acétone anhydre additionné de 10 pour cent d'anhydride acétique pour dissoudre le précipité ; il effectue le titrage perchlorique directement sur la solution obtenue.

Ce mode opératoireⁿ est guère possible que dans le cas de TPB-K soluble dans le mélange acétone-acide acétique.

Espersen (77) pratique le dosage avec le dioxanne comme solvant du tétraphénylborate précipité.

En conclusion de cette étude critique, nous retiendrons le très haut intérêt de la protométrie en milieu non aqueux, telle que l'ont préconisée Gautier, Renault et Pellerin (84) par ses avantages non négligeables :

- Absence d'appareillage onéreux,
- Généralité d'emploi,
- Reproductibilité aisée, précision,
- Rapidité,
- Détermination, sur le précipité, de la base organique engagée.

*
* *
*

C H A P I T R E 6

ETUDE ET CONTROLE
de la TECHNIQUE PROTOMETRIQUE

Après avoir décrit et critiqué les diverses modalités proposées pour la précipitation et la détermination des tétraphénylborates, nous sommes en mesure, en fonction de ces données de décrire en détail la méthode que nous préconisons. Nous indiquons successivement :

- Le mode opératoire de la précipitation,
- Le dosage protométrique en solvant anhydre du tétraphénylborate précipité,
- Les procédés que nous avons utilisés pour contrôler les résultats obtenus.

TECHNIQUE PROPOSÉE

1°) RÉACTIFS :

- Acide acétique anhydre pur pour analyses,
- Solution aqueuse à 10 pour 100 ml de chlorure d'aluminium,
- Solution aqueuse récente à 1 pour cent de tétraphénylborate de sodium : dissoudre 1 g de TPB Na dans 100 ml d'eau distillée ; la solution obtenue présentant le plus souvent une légère épolescence, il convient de l'agiter avec 0,5 g environ d'alumine hydratée, puis de filtrer.
- Solution aqueuse à 1 pour cent d'acide acétique cristallisable,
- Acétone pure pour analyses,
- Dioxanne anhydre,
- Solution 0,05 N d'acide perchlorique dans l'acide acétique cristallisable (84) standardisée à l'aide de carbonate acide de potassium,
- violet de méthyle : solution à 1 pour cent dans l'acide acétique anhydre .

2°) MODE OPÉRATOIRE

a) Précipitation

- Introduire dans une fiole d'Erlenmeyer une prise d'essai exactement connue (de l'ordre de 0,2 mMol) de la substance à déterminer. Dissoudre dans l'eau de façon à obtenir un volume d'environ 20 à 25 ml. Porter la solution à une température d'environ 70° C.
- Ajouter environ V gouttes d'acide acétique cristallisable, pour obtenir un pH compris entre 4 et 5 (papier indicateur) puis V gouttes de solution de chlorure d'aluminium.
- Ajouter, goutte à goutte, et en agitant ,
15 ml de la solution de TPB Na,
- Laisser mûrir le précipité, jusqu'à ce que la liqueur surnageante soit limpide (15 minutes environ).

- Refroidir sous courant d'eau,

Transvaser quantitativement sur filtre en verre fritté de porosité 4 ou sur tube d'Allinh disposé sur une fiole de Kitasato; essorer,

- Laver le précipité avec 15 ml de solution acétique à 1 pour cent employés en 3 fois,

b) - Dissolution du précipité ; dosage protométrique

- Placer le tube d'Allinh sur une fiole de Kitasato sèche de 100ml environ,

- Dissoudre le précipité et le faire passer dans le Kitasato au moyen de 5 fois 1 ml d'acétone. Evaporer l'acétone en s'aidant du vide (10 à 15 minutes suffisent en général) ; sécher rapidement (10 à 15 minutes)

- Reprendre le précipité par 10 ml de dioxanne anhydre (ou d'acide acétique anhydre). Ajouter 1 goutte de solution de violet de méthyle. Titrer par l'acide perchlorique jusqu'à virage du violet au vert ;

- Soit n ml la chute de burette de solution perchlorique de titre t et soit E l'équivalent basique neutralisable par l'acide perchlorique.

Le poids de substance contenu dans la prise d'essai est donné par la relation :

$$p = E \times h \times t$$

Effectuer un dosage à blanc.

c) REMARQUES

1) Le murissement du précipité peut être assez long dans le cas de composés lourds du type particuliers amines et ammoniums quaternaires à longue chaîne aliphatique : Lauryl, myristyl, etc ...)

On effectue alors la précipitation au bain marie à 70° C (ou même à 50° C) pendant 30 minutes.

2) La sédimentation du précipité peut se révéler difficile : il est alors commode de centrifuger en effectuant la précipitation dans un tube approprié.

3) La mise en solution du précipité dans le dioxanne ou l'acide acétique, quelquefois délicate, est facilitée par le chauffage de la suspension. Il convient, dans ce cas, de refroidir avant le titrage perchlorique.

CONTROLE DE LA METHODE

Bien que la protométrie en milieu anhydre offre une garantie suffisante quant à la validité des dosages des bases organiques, nous avons voulu, pour justifier la technique préconisée, contrôler l'ensemble de la méthode en confrontant ses résultats avec ceux que fournissent des méthodes analytiques de référence.

Pour cela, nous nous sommes adressés :

- 1) à la Gravimétrie,
- 2) à la Conductrimétrie.

1°) GRAVIMETRIE

Nous avons préparé une solution de concentration connue par pesée d'une prise d'essai du composé à doser, exactement connue, et dissolution; une partie aliquote de cette solution a été utilisée pour la détermination gravimétrique, une autre partie, pour la détermination protométrique.

Dans les deux cas, la précipitation a été effectuée dans les mêmes conditions ; pour le dosage gravimétrique, la pesée du tétraphénylborate de base organique précipité a été effectué après dessiccation dans le vide phosphorique (nous rappelons ici que la dessiccation à l'étuve ne peut être envisagée ainsi que nous l'avons indiqué précédemment).

Nous avons effectué ces déterminations comparatives, sur des bases organiques précipitant quantitativement dans le cas de notre technique et sur des bases organiques dont la précipitation est déficitaire dans nos conditions opératoires. Les résultats sont indiqués dans le tableau 32.

TABEAU 32

Comparaison des résultats obtenus par gravimétrie et par protométrie

Molécule	Prise d'essai	Résultat Gravi.	Erreur p. cent	Résultat Protomé- trie	Erreur p.cent	Ecart gravi. Proto
Isoniazide	91,6	91,3	-0,33	91,2	-0,44	0,11
Soluphylline	97,5	98,1	+0,6	97,2	-0,3	0,9
Nicotate galacyle	56,42	55,34	-2	55,98	-1	1,0
N-propyl-aniline	23,49	23,20	-1,2	23,28	-0,9	0,3
Aniline	43,5	32,95	-24	32,25	-26	2
Pipérazine	17,31	6,87	-39,7	6,79	-39,3	0,4
n-propylamine	49,7	46,3	-7	46,5	-6,5	0,5
N-diméthyl-butylamine	19,3	18,87	-1,7	19,0	-1,5	0,2
Morpholine	19,02	16,08	-16	15,44	-19	3

Nous avons fait figurer sur ce tableau :

- La prise d'essai soumise au dosage (théorie)
- Le résultat trouvé par gravimétrie et l'erreur relative
- Le résultat trouvé par protométrie et l'erreur relative
- L'écart observé entre les résultats trouvés par gravimétrie et par protométrie.

L'examen de ce tableau met en évidence la concordance des résultats ; pour les composés dont la détermination est quantitative, la précision de la méthode protométrique est sensiblement identique ; il en est de même pour ceux dont la précipitation est incomplète ; la protométrie conduit aux mêmes résultats que la gravimétrie.

2° LA CONDUCTIMETRIE

permet l'étude des réactions de précipitation ; son

intérêt, en ce qui concerne la réactivité du réactif TPB, a déjà été mise en évidence par Raff et Brotz (22).

Par suite de la disparition progressive du tétraphénylborate de base organique précipitant aux dépens des ions $(C_6H_5)_4B^-$ et (base azotée) $+$, la conductivité de la solution diminue.

Après le point d'équivalence, l'addition d'un excès de réactif entraîne l'augmentation de la concentration ionique du milieu et par conséquent de la conductivité.

La technique conductimétrique a nécessité un mode de précipitation différent de celui que nous préconisons ; il convient en particulier d'éviter l'effet de dilution qui serait occasionné par l'affusion d'un volume important de solution titrante ; aussi nous avons utilisé une solution titrée de réactif TPB à 3 g pour cent (environ 0,3 M). Nous avons utilisé la technique suivante :

TECHNIQUE :

10 ml de solution aqueuse de base à précipiter (0,02 M) sont additionnés d'une solution aqueuse étendue d'acide acétique telle que le pH de la solution soit compris entre 4 et 5.

La solution, contenue dans un bécher, est maintenue à une température de $25^{\circ}C$ dans un bain marie à thermostat ; une cellule à mesure de résistance, reliée à un pont de mesure (Philips), plonge dans le bécher.

On verse la solution aqueuse à 10 pour cent (soit 0,3 M) de tétraphénylborate de sodium au moyen d'une microburette (5ml au $1/50^e$). On mesure la résistance après chaque affusion (0,1 ml) de solution de tétraphénylborate de sodium.

De la résistance mesurée, on calcule la résistivité, d'après l'équation $R = \rho \frac{l}{S}$, en appliquant la relation $P = K \times R$, K étant la constante de la cellule, dont la valeur est contrôlée au moyen de solutions aqueuses de chlorure de potassium de titre connu.

On tire alors la valeur de la conductivité (tableau 33 à 39) $X = \frac{1}{\rho}$

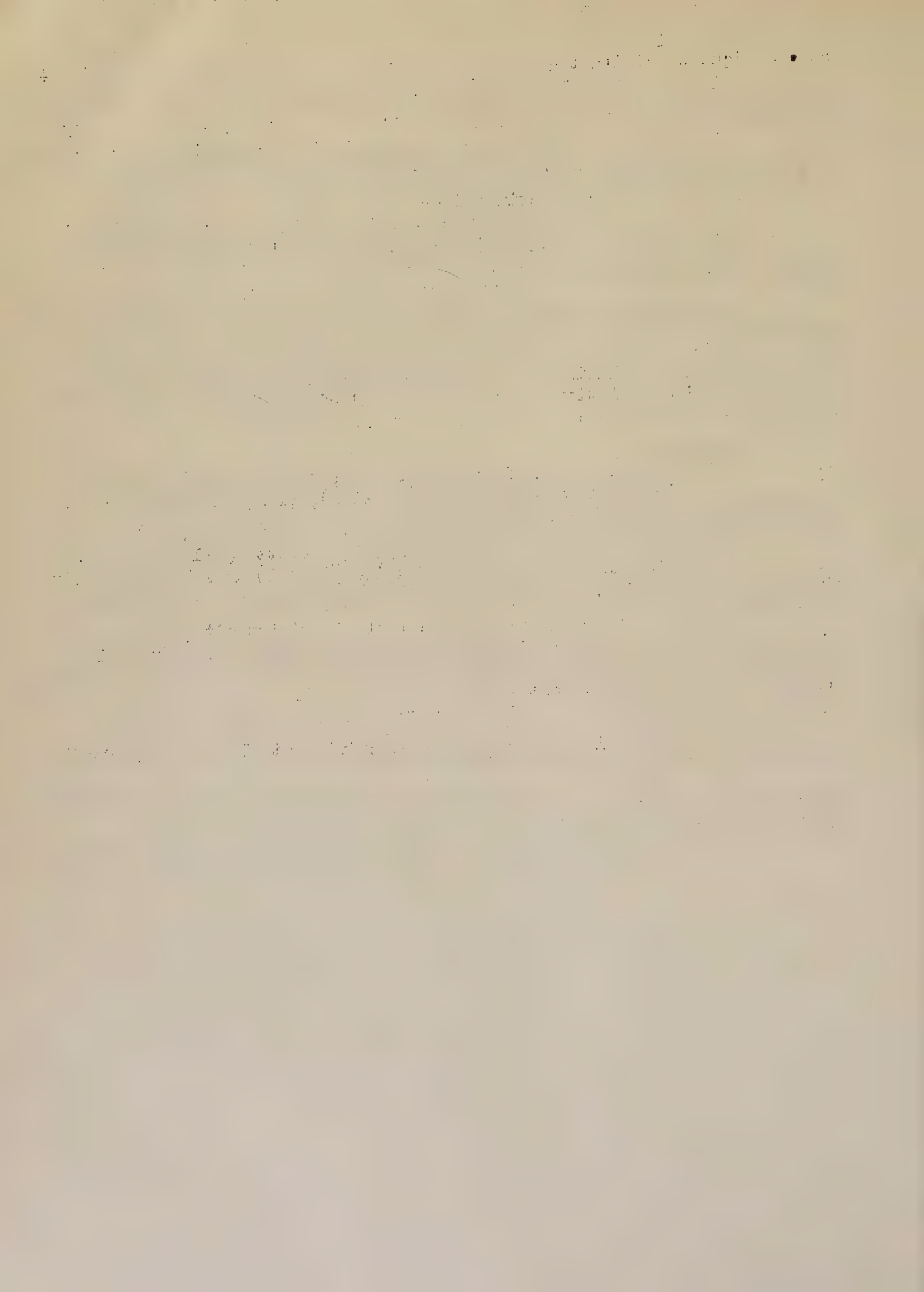


TABLEAU 33

Variations de la conductivité au cours de la précipitation
de la pyridine par le réactif TPB

<u>PYRIDINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi 10^5$
12,3	36,6	123,0	45,6
24,6	37,8	135,3	48,2
36,9	38,6	147,6	53
49,2	38,8	159,9	56
61,5	39,7	172,2	59,2
73,8	40	184,5	62,8
86,1	40	196,8	62,8
98,4	40	209,1	71,5
110,7	42,8		

TABLEAU 34

Variations de la conductivité au cours de la précipitation de la
Benzidine par le réactif TPB

<u>BENZIDINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi 10^5$
0	27,3	111,3	40,0
15,9	29,8	127,2	43,3
31,8	32,0	143,1	47,5
47,7	32,0	159,0	51,3
63,6	32,4	174,9	53,3
79,5	33,8	190,8	58,1
95,4	36,6	206,7	61,0

TABLEAU 35

Variations de la conductibilité au cours de la précipitation
de la dibutylamine par le réactif TPB

<u>DIBUTYLAMINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$
0	35,2	116,0	46,7
14,5	36,6	130,5	48,2
29,0	37,8	145,0	53,3
43,5	38,8	159,5	53,3
58,0	38,8	174,0	61,0
72,5	40,6	188,5	62,8
87,0	42,8	203,0	63,6
101,5	43,3		

TABLEAU 36

Variations de la conductivité au cours de la précipitation
de l'allylamine par le réactif TPB

<u>ALLYLAMINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$
0	42,8	117,0	62,8
11,7	45,6	128,7	64,6
23,4	48,2	140,4	67,5
35,1	52,0	152,1	70,5
46,8	53,3	163,8	72,7
58,5	54,8	175,5	75,2
70,2	56,0	187,2	78,3
81,9	58,1	198,9	82,0
93,6	59,2	210,6	83,3
105,3	61,6		

TABLEAU 37

Variations de la conductivité au cours de la précipitation de
l'aniline par le réactif TPB

<u>ANILINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$
0	36,7	106,2	55,5
11,8	38,2	118,0	55,5
23,6	41,3	129,8	58,1
35,4	42,8	141,6	59,2
47,2	47,5	153,4	61,6
59,0	51,3	165,2	64,0
70,8	51,5	177,0	66,5
82,6	55,2	188,8	71,5
94,4	55,2	200,6	73,5

TABLEAU 38

Variations de la conductivité au cours de la précipitation
du dicétopiperazine par le réactif TPB

<u>DICETOPIPERAZINE</u>			
p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$
13,2	33,8	118,8	61,0
26,4	36,6	132,0	64,0
39,6	40,0	145,2	67,5
52,8	44,3	158,4	71,5
66,0	47,5	171,6	75,2
79,2	50,5	184,8	77,0
92,4	53,3	198,0	80,0
105,6	58,1	211,2	84,6

TABLEAU 39

Variations sur la conductivité au cours de la précipitation de la
Paranitroaniline par le réactif TPB

PARANITROANILINE			
p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$	p. cent base précipitée	$\chi \cdot 10^5$
0	41,3	112,5	74,6
12,5	44,3	125,0	78,3
25,0	48,2	137,5	80,0
37,5	53,0	150,0	80,0
50,0	57,0	162,5	85,5
62,5	61,0	175,0	86,5
75,0	64,0	187,5	90,0
87,5	67,5	200,0	96,0
100,0	71,5		

On dresse ensuite les courbes, en portant :

- en ordonnées : la conductivité
- en abscisses le rapport

$$\frac{\text{mEq tétraphénylborate versés}}{\text{mEq base initiale}} \times 10^2 \text{ (pourcentage de précipitation)}$$

Figures 12 à 18

Les déterminations ont été effectuées sur quelques bases organiques
qui dans les conditions de la méthode que nous préconisons :

1) précipitent quantitativement :

pyridine
benzidine
di-n-butylamine

2) précipitent non quantitativement :

allylamine
aniline

3) ne donnent pas lieu à la formation d'un précipité :

Dicétopipérazine
p-nitraniline

L'examen des graphiques obtenus met en évidence cette distinction établie (figures 12 à 18)

- a) Dans le cas des substances dont la précipitation est quantitative, les deux droites construites se coupent au point d'équivalence qu'on peut déterminer avec précision par la résolution des équations des droites : $Y = a \cdot X + b$.

Le changement de pente correspond au point d'équivalence attendu.

- b) Dans le cas des substances dont la précipitation n'est pas quantitative: la courbe expérimentale est continue et plus ou moins incurvée. La technique conductimétrique ne fournit pas de données lisibles et est donc inapplicable.
- c) Enfin dans le cas des molécules qui ne précipitent pas du tout les tracés sont sensiblement droits, ils sont comparables à ceux que l'on obtient par simple effet de dilution ; les produits mis en présence n'entrent pas en réaction.

En résumé, les résultats obtenus par ces méthodes concordent avec ceux qu'a fournis la protométrie ; de plus, cette dernière méthode, présente l'avantage d'être plus rapide que la gravimétrie, et plus facile à réaliser que la conductimétrie. Nous indiquons à titre d'exemple la détermination du point d'équivalence lors de la précipitation des bases organiques suivantes:

- Pyridine
- Benzidine
- Dibutylamine

Soit x : le pourcentage de base précipitée (porté en abscisses) et y la conductivité (en ordonnées).

I/ PYRIDINE :

- les points de coordonnées

$$\begin{array}{ll} x_1 = 36,9 & y_1 = 38,6 \\ x_2 = 98,4 & y_2 = 40 \end{array}$$

fournissent l'équation de la droite représentant la précipitation.

Selon l'équation

$$\begin{array}{ll} y = a x + b & y = 0,023 x + 37,76 \\ & y = 0,023 x + 37,76 \end{array}$$

- de même les points de coordonnées

$$\begin{array}{ll} x'_1 = 110,7 & y'_1 = 42,8 \\ x'_2 = 184,5 & y'_2 = 62,8 \end{array}$$

fournissent l'équation de la droite représentant l'addition d'un excès de réactif ; on a, selon

$$\begin{array}{ll} y' = a' x' + b' & y' = 0,27 x' + 12,8 \\ & y' = 0,27 x' + 12,8 \end{array}$$

Au point de rencontre, les deux droites

$$y = 0,023 x + 37,76$$

$$y' = 0,27 x' + 12,8$$

ont même abscisse et même ordonnée. Le point d'équivalence (100 pour cent de précipitation) est donné par la relation :

$$0,023 x + 37,76 = 0,27 x + 12,80$$

$$\text{d'où } x = \frac{24,96}{0,247} \text{ --- } 100 \text{ pour cent}$$

Il ressort bien de cette résolution graphique, que la précipitation de la pyridine par le réactif TPB est quantitative.

2/ BENZIDINE

Les calculs sont conduits de façon analogue.

Précipitation :

$$x_1 = 31,8$$

$$y_I = 32$$

$$x_2 = 95,4$$

$$y_2 = 36,6$$

$$\text{d'où : } y = 0,07 x + 29,7$$

affusion d'excès de réactif :

$$x'_I = 127,2$$

$$y'_I = 43,3$$

$$x'_2 = 190,8$$

$$y'_2 = 58,1$$

$$\text{d'où : } y' = 0,23 x' + 13,7$$

Au point de rencontre, on a :

$$0,07x + 29,7 = 0,23 x + 13,7$$

$$\text{d'où } x = \frac{16}{0,16} = 100 \text{ pour cent}$$

Ici encore la précipitation se révèle quantitative.

3/ DIBUTYLAMINE :

La même série de calculs montre une précipitation sensiblement quantitative.

*
**

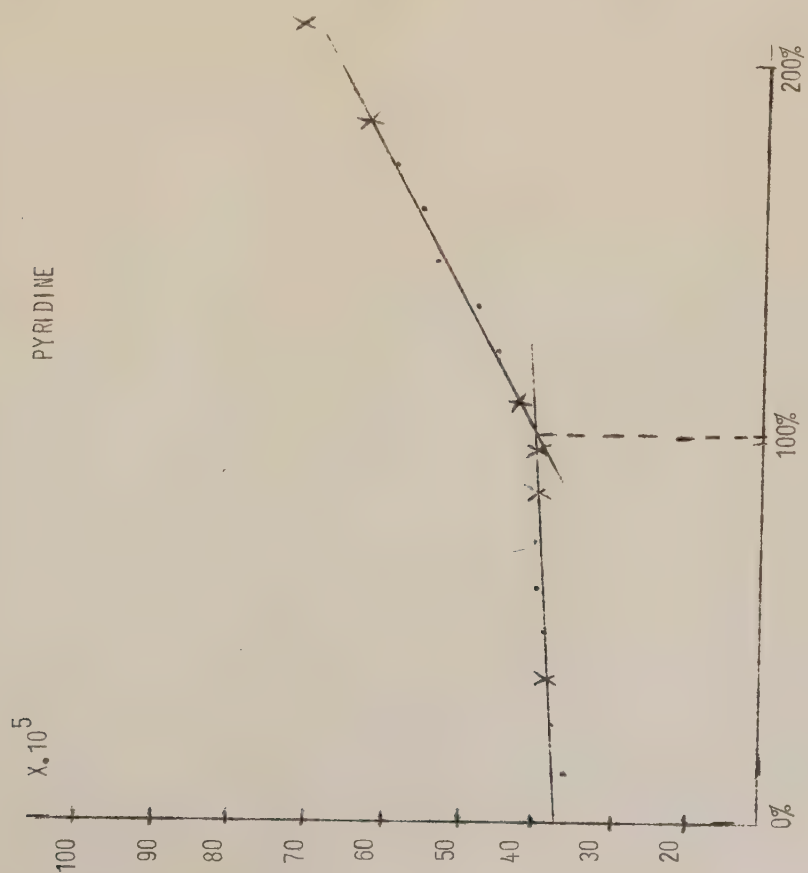


Fig. 12 I.P.B. PYRIDINE

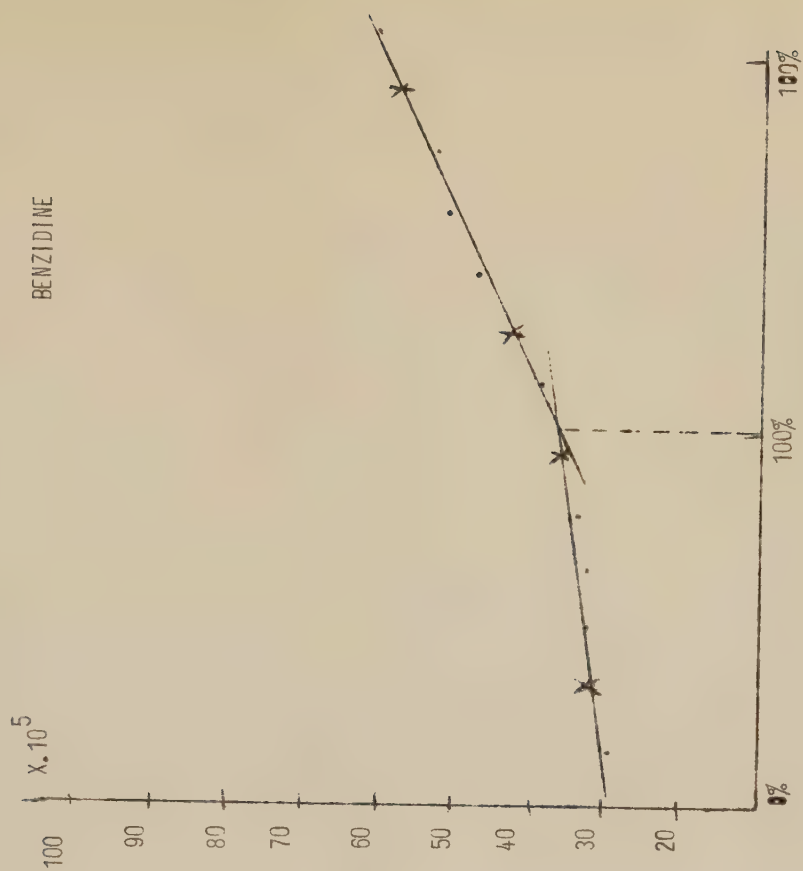
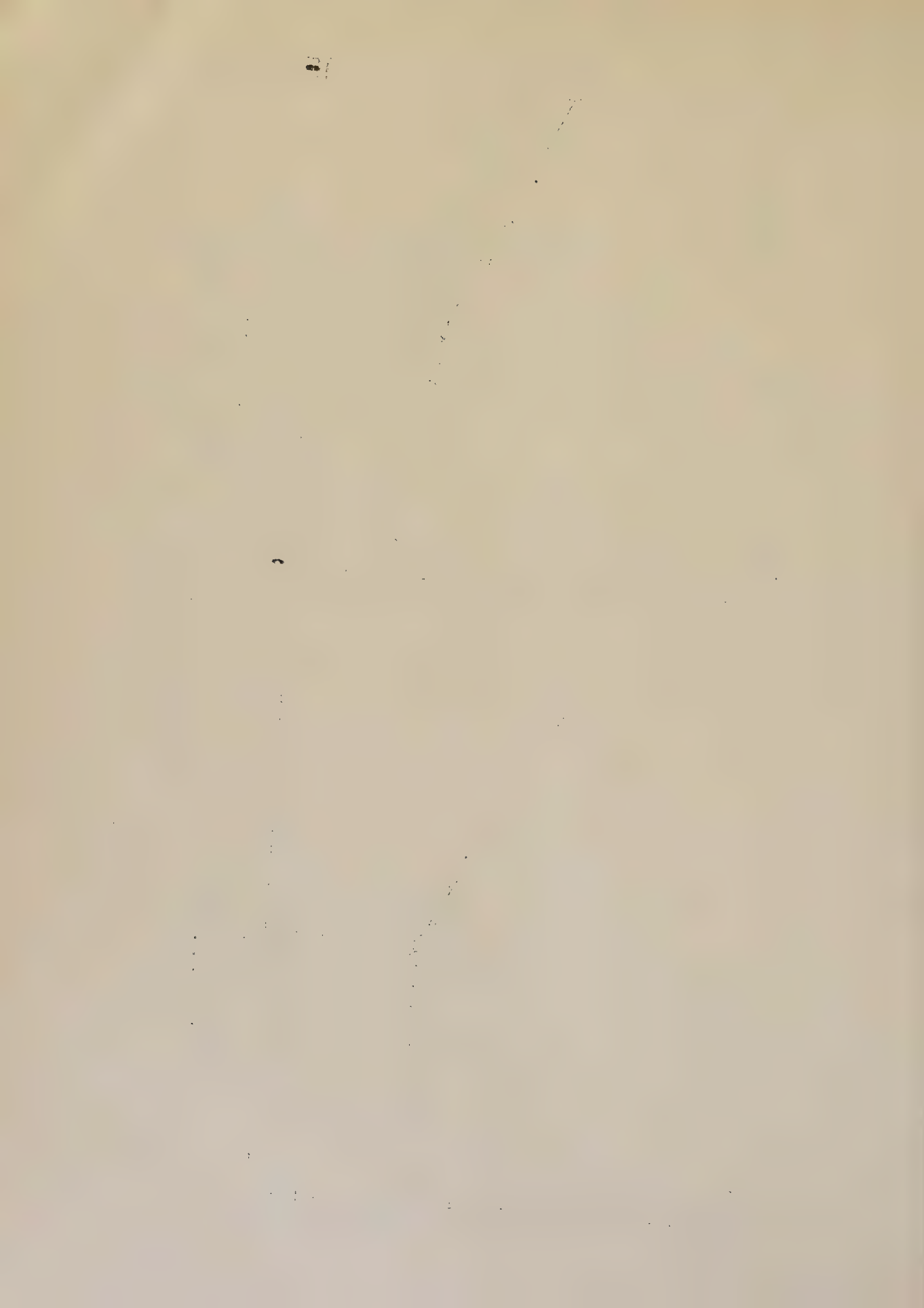


Fig. 13 - I.P.B. - BENZIDINE

Dosages Conductimétriques



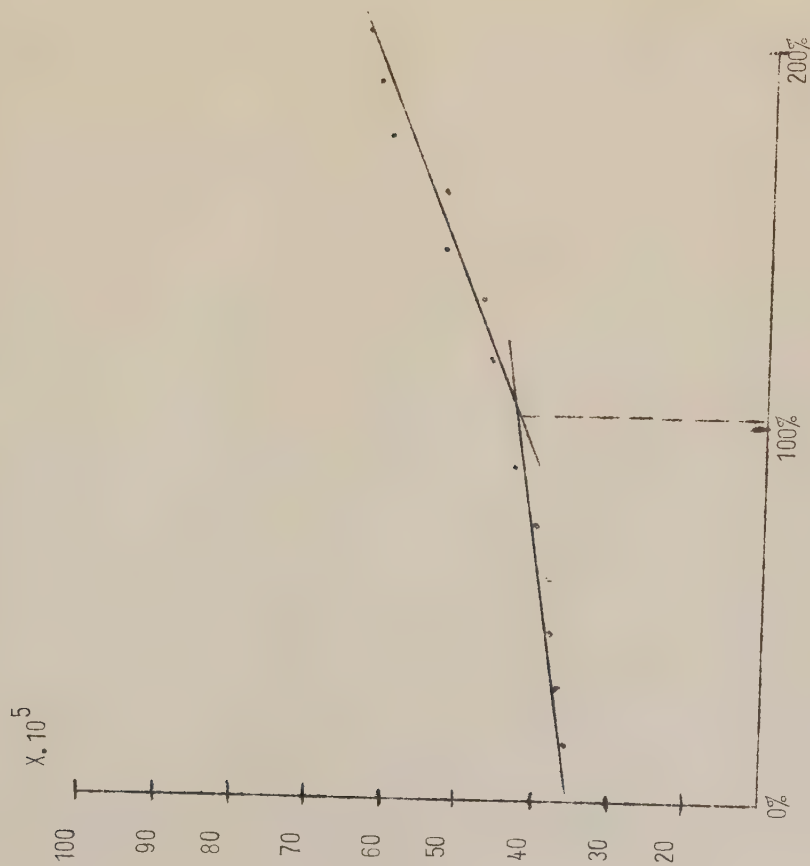


Fig.14 - T.P.B. DI-n-BUTYLAMINE

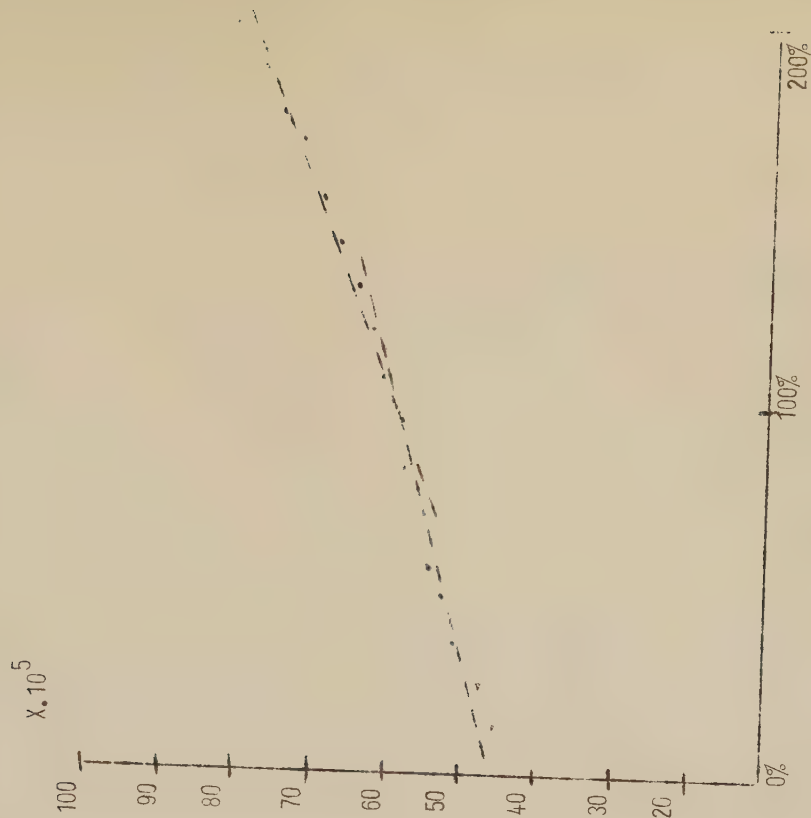


Fig.15 - T.P.B. ALLYLAMINE

Desages Conductimétriques

$X \cdot 10^5$

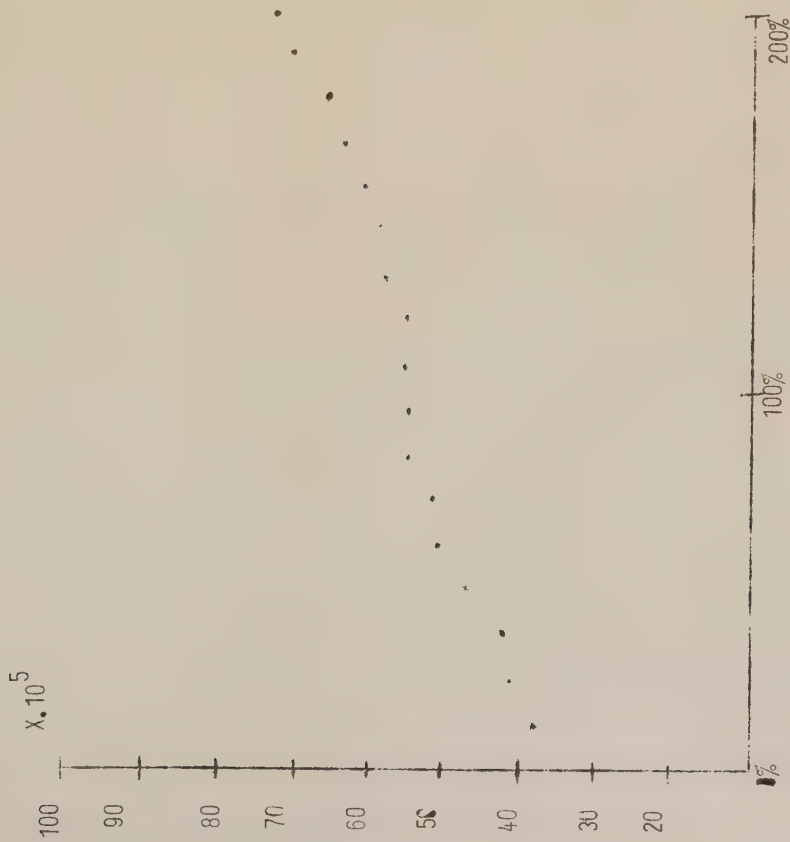


Fig. 16 - I.P.B. ANILINE

DOSAGES CONDUCTIMETRIQUES

$X \cdot 10^5$

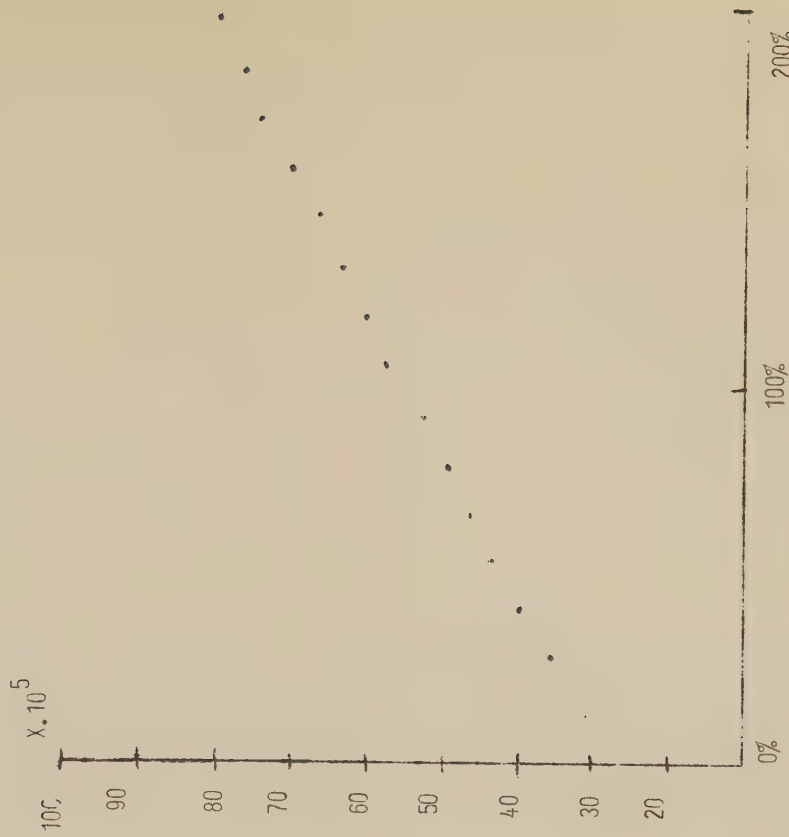
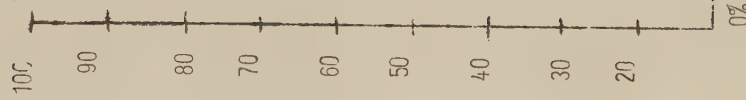


Fig. 17 - I.P.B. DICETOPIPERAZINE

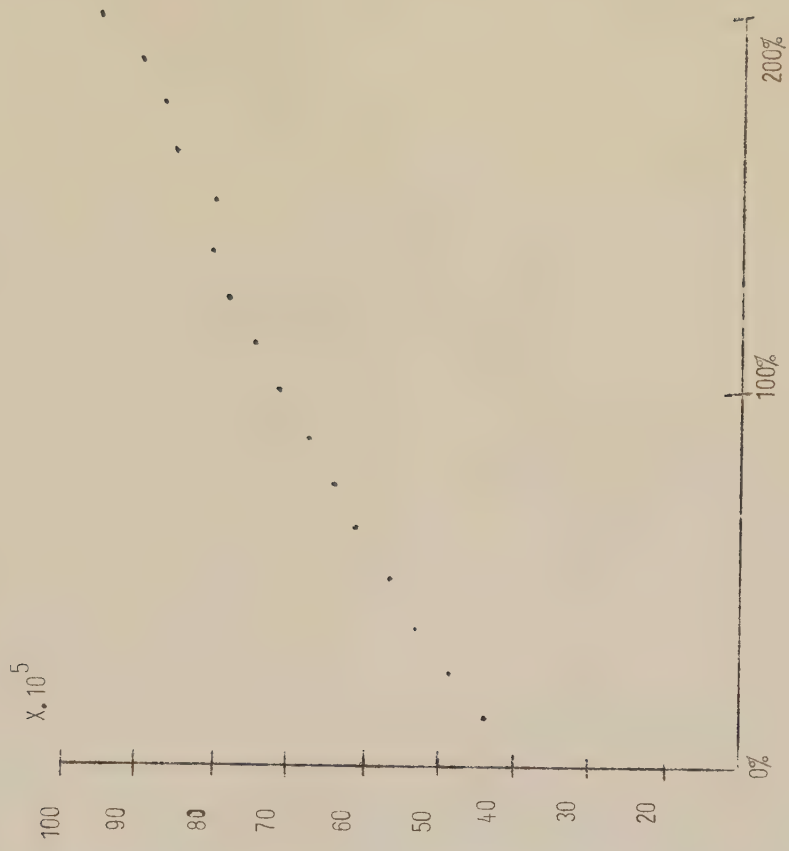


Fig. 18 - T.P.B. PARANITROANILINE

DOSAGES CONDUCTIMETRIQUES

C H A P I T R E 7

APPLICATIONS DIVERSES DU REACTIF TPB

La technique de détermination des molécules organiques azotées, au moyen du réactif TPB est susceptible de nombreuses utilisations. Nous indiquerons les emplois en chimie analytique générale, puis dans les divers domaines des applications technologiques.

1°) Chimie analytique générale

Les espèces organiques étudiées sont classées en 3 groupes, selon leur possibilité de précipitation par le réactif TPB, dans les conditions de notre méthode :

- précipitant quantitativement
- ne précipitant pas quantitativement

a) La détermination quantitative des molécules dont les TPB sont suffisamment insolubles constitue évidemment l'utilisation majeure de la technique proposée. La détermination est effectuée sur une prise d'essai de l'ordre du centigramme. Certaines modalités opératoires (Flaschka (70) (42) permettent de mettre en jeu des quantités beaucoup plus faibles.

Puisque toutes les substances précipitées ont un atome d'azote basique, les autres séries chimiques, non précipitables, n'interfèrent pas dans le dosage des bases organiques.

La sélectivité peut ainsi être mise à profit pour l'isolement des molécules azotées basiques contenues dans les mélanges complexes.

b) Lorsque la précipitation n'est pas quantitative, on peut néanmoins procéder sur le tétraphénylborate isolé à quelques déterminations qui permettent d'identifier la base azotée. Par exemple, on peut déterminer le point de fusion du TPB ; toutefois, ainsi que nous l'avons signalé, en raison de l'imprécision de la mesure, la détermination du point de fusion d'un tétraphénylborate, constitue seulement un critère secondaire d'identification. Il en est de même de l'étude de l'aspect cristallin, qui ne peut fournir de renseignements acceptables qu'à la condition de confronter les caractères microscopiques des tétraphénylborates, avec un étalon préparé dans les mêmes conditions.

En revanche, la base peut être identifiée par l'intermédiaire du dosage du Bore, effectué sur le tétraphénylborate précipité. Plus simplement, le dosage protométrique effectué sur une prise d'essai connue de tétraphénylborate de base organique, permet de calculer le "poids équivalent" de la base ; on dispose avec cette valeur d'un critère sûr d'identification.

Composés précipitant incomplètement dans les conditions de la méthode

La base organique (10 à 20 mg) est précipitée à l'état de tétraphénylborate dans les conditions de la méthode que nous préconisons. Le précipité est recueilli, lavé dans les conditions habituelles puis séché dans le vide phosphorique. Ensuite, une prise d'essai de ce sel exactement pesée est dissoute dans l'acide acétique et soumise au titrage protométrique. Le calcul est simple ; soit x le nombre de mEq basiques trouvés, pour une prise d'essai p mg de tétraphénylborate de base organique. Le

poids équivalent (Eq) du tétraphénylborate de la base organique est fourni par la relation

$$Eq = \frac{P}{x}$$

Le poids équivalent de la base organique engagé dans le sel est égal à :

$$Eq = \frac{p - (x \cdot 319)}{x}$$

319 étant le poids moléculaire de l'anion $(C_6H_5)_4 B^-$

A titre indicatif, nous avons reporté sur le tableau 40, les résultats obtenus avec quelques tétraphénylborates de bases organiques, dont la précipitation n'est pas quantitative, mais toutefois, permet de recueillir une quantité suffisante de sel précipité.

TABLERAU 40

	P	x	y	$\frac{y}{x}$ mEq basique trouvé	mEq basique théorique
Aniline	106	0,257	24	$\frac{24}{0,257} = 93,3$	93
Allylamine	103	0,275	16	$\frac{16}{0,275} = 58,1$	57,1
Imidazole	92	0,237	16,5	$\frac{16,5}{0,237} = 69,4$	68

Composés ne précipitant pas dans les conditions du dosage

Les composés qui ne précipitent pas dans les conditions de la méthode que nous préconisons peuvent parfois être précipités partiellement en quantité suffisante dans des conditions opératoires différentes. A cet effet, on dissout 50 à 80 mg de la base organique dans 2 ml d'eau distillée acidifiée par l'acide acétique (pH voisin de 5) ; on ajoute 3 ml de solution de réactif TPB à 1 pour cent .

Les composés organiques susceptibles d'être identifiés après précipitation qualitative dans les conditions de la méthode de dosage, ou dans les conditions modifiées sont reportés dans le tableau 41.

TABLEAU 4I

Précipitation qualitative des tétraphénylborates
 0 : aucun précipité ; + précipitation incomplète

Substances	Conditions de précipitation	
	Différentes de celles de la méthode	du dosage
Méthylamine	+	0
N-propylamine	+	+
Ethylènediamine	+	0
Propylène diamine	+	0
Putrescine	+	+
Hydroxy éthylamine	+	0
Di méthylamine	+	+
Diethanolamine	+	0
Triethanolamine	+	0
Aniline	+	+
O-toluidine	+	0
Naphtylamine	+	+
4' Aminobiphényle	+	+
P.nitraniline	0	0
m.phénylènediamine	+	0
p.phénylènediamine	+	0
m.aminophénol	0	0
Diphénylamine	+	0
Imidazole	+	+
Histidine	+	0
Butazolidine	0	0
Ac.pyridine sulfonique	0	0
Ac. nicotinique	+	
Nicotate méthyle	+	
Nicotate phényle	+	+
Vitamine B6	+	+
Pyridone	0	0
N-méthylpyridone	0	0
Thiopyridone	0	0
N-méthylthiopyridone	0	0
N-méthylpipéridone	0	0
N-méthylthiopipéridone	0	0
Pipéridone	0	0
Thiopiperidone	0	0
Morpholine	+	
Barbituriques	0	0
Pipérazine	+	
Sulfamides	0	0
Dicétopiperazine	0	0

.../.

TABLEAU 4I (suite)

Substances	Conditions de précipitation	
	Différentes de celles de la méthode	du dosage
Phénylhydrazine	+	0
Thiosémicarbazone	0	0
Allylamine	+	
Phénothiazine	0	0
Méthyl ethylamine	+	
Adrénaline	+	0
Ephédrine	+	
Tyranine	+	
Caféine	+	0
Guanidine	+	0
Colamine	+	0

2°) Toutes les branches de l'analyse chimique appliquée peuvent bénéficier de l'emploi du réactif TPB. Nous donnons ci-après l'énumération assez complète des applications proposées, sans pour autant décrire avec détail chaque protocole ceci dans un souci de concision.

- a) En pharmacie, le tétraphénylborate de sodium permet dans certains cas, la caractérisation d'un composant dans un mélange de médicaments, par exemple, ou de mettre en évidence la présence d'une impureté (2I) (6I) (55):
- l'antypirine dans l'acétanilide,
 - les alcaloïdes en présence de théobromine ou de théophylline,
 - L'ion NH_4^+ dans l'alcool, le chlorure de calcium, ou le chlorure de sodium ;

Il permet de même l'identification des médicaments (60,73,77,69); on utilise dans ce cas avec profit, la détermination du poids équivalent. Enfin l'emploi majeur de la technique que nous préconisons réside dans la détermination quantitative des nombreux composés à azoté basique, utilisés comme médicaments, pris à l'état pur ou présents dans des formes pharmaceutiques telles que les solutés injectables. Le dosage d'un médicament est possible dans le cas de certains mélanges = par exemple, la codéine dans les pilules de terpine codéine, ou dans les préparations renfermant outre la codéine, de l'aspirine et de la phénacétine (2) (2I) (26); de même le potassium peut être dosé à l'aide du réactif TPB dans des solutés injectables renfermant des mélanges salins (45)

- b) La bromatologie bénéficie aussi de l'emploi du réactif TPB ; les auteurs se sont préoccupés surtout du dosage du potassium dans diverses matières alimentaires : vin (23) (38) (40) (43), lait (15) ; le réactif a

été employé pour le dosage du potassium dans l'eau de mer (59)

c) En biologie, le dosage du potassium, au moyen du réactif TPB a été préconisé pour le sang (16) (55) (37) ou des espèces végétales ou leurs produits de transformation telles que le tabac (29)

De même la détermination de bases biologiques a pu être faite au moyen du réactif TPB (67) (histamine, putrescine, etc ...)

d) En toxicologie le TPB peut servir à l'isolement d'espèces chimiques. L'emploi de ce réactif, plus sensible que le sel de Reinecke, pourrait être développé, malgré la moins grande variété de faciès cristallins des tétraphénylborates par rapport aux Reineckates.

Il faut signaler, d'après Zeidler (68) l'intéressante possibilité de régénérer la base engagée dans le tétraphénylborate, ce qui correspond au souci habituel des toxicologues, de présenter le produit incriminé en son état ^{de} nature.

A cet effet, on pratique une acidification au moyen d'un acide minéral, chlorhydrique par exemple. L'anion du tétraphénylborate libéré est décomposé et il se forme le chlorhydrate de la base. On lave à l'éther pour éliminer l'anion tétraphénylborique et ses produits de décomposition hydrolytique. La phase aqueuse renferme en solution pure, le chlorhydrate de la base, facilement identifiable.

Gautier (95), Scott (73) ont indiqué la possibilité, dans certains cas, d'extraire la base engagée dans le tétraphénylborate après déplacement par la soude diluée.

Schultz et Goerner (96) utilisent le passage d'une solution du tétraphénylborate sur résine échangeuse d'ions pour y fixer la base, d'où l'on peut ensuite l'éluer.

A propos, nous indiquons les emplois du réactif TPB pour le dosage du potassium en analyse appliquée .

e) Enfin la technologie industrielle peut trouver l'emploi de la technique proposée.

C'est ainsi qu'on a réalisé le dosage du potassium.

- dans les cendres de charbon (47) (30)
- dans les sels et les engrais (52) (27) (58)
- dans les silicates (41)

On peut envisager la détermination de molécules azotées diverses contenues dans le pétrole (indice de raffinage), les matières plastiques, la caoutchouc.

*
* * *

C H A P I T R E 8

COMPARAISON DU REACTIF TPB
AVEC LES AUTRES REACTIFS DE L'AZOTE BASIQUE
CONCLUSIONS

Le pouvoir précipitant de l'anion tétraphénylborique décrit jusqu'à présent l'apparente étroitement aux réactifs employés couramment pour l'analyse des alcaloïdes ou des bases organiques.

Aussi convient-il peut être de comparer le réactif TPB à ces "réactifs généraux des alcaloïdes (97) (73).

On en distingue classiquement deux groupes :

1°) Réactifs fournissant des précipités très peu solubles ;

Ils possèdent une grande sensibilité, permettant leur emploi à la recherche de traces.

On peut citer notamment

- 1°) Le chlorure mercurique en solution aqueuse à 5 pour cent
- 2°) Le réactif iodo-ioduré de Bouchardat
- 3°) Le réactif de Dragendorff et Yvon (iodobismuthite de potassium)
- 4°) Les triodures de bismuth ou d'antimoine.

Si les conditions d'emploi en font des réactifs fort intéressants, il faut signaler toutefois que les précipités obtenus sont souvent solubles dans un excès de réactif, (d'où une certaine "fragilité" de l'examen).

5°) Tout un groupe d'anions complexes, formant ^{avec} les alcaloïdes des espèces insolubles ; tels sont le réactif de Walser Mayer (mercuriiodure de potassium), l'anion phosphomolibdique, l'acide phosphotungstique, l'acide silicotungstique (Bertrand).

La préparation de ces réactifs et les modes opératoires utilisés sont délicats à réaliser ; ils rebutent l'analyste qui recherche des techniques plus simples. De plus la composition des précipités dépend dans la majorité des cas du mode opératoire alors que dans le cas des tétraphénylborates, la composition des précipités est définie, même dans le cas de précipitation incomplète.

2°) Réactifs de caractérisation

Les précipités obtenus avec ces réactifs sont cristallins ; ils se prêtent à l'identification du composé notamment par l'examen microscopique avantage que ne possède pas le tétraphénylborate ; tels sont le chlorure d'or, chlorure de platine, les acides picrique, styphnique, picrolonique.

Ces réactifs sont rarement utilisables pour une détermination quantitative ; d'une manière générale, leur emploi manque de souplesse ; ils ne prêtent le plus souvent qu'à des types restreints de détermination ; le tétraphénylborate, en revanche, est justiciable de la plupart des voies usuelles de l'analyse (méthodes physiques, chimiques, gravimétrie, photométrie, volumétrie)

A titre d'illustration, nous comparerons le réactif TPB et le sel de Reinecke ; ce dernier a fait l'objet notamment d'une étude systématique par Faller (98). L'un et l'autre réactifs présentent un certain nombre d'analogies.

Comparaison entre les emplois du réactif TPB et du sel de Reinecke

Le poids moléculaire des anions Reineckate et tétraphénylborate sont pratiquement les mêmes (respectivement 318 et 319); la composition des précipités est dans les deux cas, dans le même rapport stoechiométrique; par conséquent sur le plan de l'analyse gravimétrique, le coefficient de transformation est pratiquement le même et les deux réactifs ont la même valeur.

Leur aptitude réactionnelle est dans les deux cas limitée dans le domaine de l'analyse organique aux bases azotées ; on retrouve la même incidence des groupements fonctionnels sur la solubilité des précipités.

Néanmoins, le tétraphénylborate de sodium présente maints avantages sur le sel de Reinecke. Plus sensible, le réactif TPB permet d'opérer sur des prises d'essai plus faibles ; c'est ainsi que Faller (98) utilise des prises d'essais voisines de 40 mg pour précipiter les Réineckates alors que, nous utilisons couramment des prises d'essai de 10 à 20 mg.

Par ailleurs, ainsi que Flaschka (70) l'a montré, le réactif TPB permet de doser les alcaloïdes par microvolumétrie, avec une précision convenable (2 - 3 pour cent) en employant 2 à 3 mg de composé. Dans le cas du sel de Reinecke, les dosages effectués sur des prises d'essai correspondantes fournissent un résultat peu précis ; la dispersion des résultats atteint en effet 10 à 15 pour cent.

Enfin, les tétraphénylborates de bases organiques ne prêtent mieux à l'analyse ; on dispose en effet de nombreux moyens d'utiliser le précipité à des fins quantitatives. Parmi ceux-ci la protométrie en milieu anhydre constitue l'un des moyens les plus expéditifs ; la technique est simple ; elle ne nécessite pas d'appareillage particulier et le virage des indicateurs colorés peut être saisi avec précision d'autant mieux que dans la plupart des cas, la solution de tétraphénylborate de base organique dans l'acide acétique anhydre est incolore. De plus, le titrage protométrique final dans l'acide acétique permet de déterminer directement la base elle-même, dont la polarité a été révélée par le solvant, et non par l'intermédiaire de l'anion qui lui est lié.

C O N C L U S I O N

L'étude que nous avons entreprise nous a permis de mettre en évidence les avantages du tétraphénylborate de sodium comme réactif de composés à azote basique.

Nous avons ainsi été amenés à décrire un certain nombre de tétraphénylborates de bases organiques et à étudier divers procédés de dosage proposés. Après avoir précisé les conditions de précipitation et de stabilité des précipités, nous avons retenu un protocole expérimental susceptible des applications avantageuses tant au dosage qu'aux divers problèmes d'identification.

La technique que nous avons retenue présente un domaine d'application très étendu ; au cours de notre travail, nous avons notamment

précisé l'indidence des groupements fonctionnels sur la solubilité des précipités, qui en marque les limites.

La technique analytique elle même que nous utilisons présente un certain nombre d'avantages. De réalisation simple elle se prête facilement aux déterminations en série ; appliquée à des mélanges elle peut, dans certains cas, être rendue sélective. Le titrage protométrique final en milieu non aqueux permet de déterminer la base à doser par l'intermédiaire de sa polarité basique révélée par l'acide acétique anhydre.

La méthode que nous préconisons s'est ainsi révélée d'application intéressante dans les domaines de l'analyse organique fonctionnelle et de l'analyse pharmaceutique, sur le plan de l'identification et du dosage. L'emploi du réactif TPB comme réactif de précipitation des bases organiques suivi du dosage des espèces ainsi précipitées par protométrie en milieu non aqueux, constitue à notre avis un progrès par rapport aux techniques plus anciennes ; il est susceptible de rendre des services dans les divers domaines de l'analyse appliquée.

Paris, le 20 Avril 1961

Vu, le Doyen,

signé : G.VALETTE

VU

et permis d'imprimer

LE RECTEUR

de l'ACADEMIE DE PARIS

Signé : illisible.

B I B L I O G R A P H I E

- / •

28. H. W. Spier Biochem. Z. 1952 - 322 - 467
29. - A. M. Amin Chemist Analyst 1954 - 43 (I) - 4
- 30 - R. Belcher, A. J. Nutton,
H. Thomas Anal. Chim. Acta 1954 - 11 - 120
- 31 - W. Geilmann, W. Gebauhr Z. Anal. Chem. 1954 - 142 - 241
- 32 - F. L. Hahn Ciencia (Mex) 1954 - 14 - 249
- 33 - A. Ievins, Gudriniece E. Zhur Anal. Khim. 1954 - 9 - 270
- 34 - W. M. Kemula, J. Kornacki Roczniki Chem. 1954 - 28 - 635
- 35 - R. F. Muraca et Coll Chemist Analyst 1954 - 43 - (4) - 102
- 36 - A. J. Nutton Ind. Chem. 1954 - 30 - 25
- 37 - A. J. Nutton Ind. Chem. 1954 - 30 - 57
- 38 - O. Reichard Wein und Rebe 1954 - Nr 32 - 668
- 39 - W. Rüdorff, H. Zammier Angew Chem. 1954 - 66 - 638
- 40 - J. Bonastre Ann. Fals. Fr. 1955 - 48 - 347
- 41 - H. J. Cluley Analyst 1955 - 80 - 354
- 42 - H. Flaschka, H. Abdine Z. Anal. Chem. 1955 - 144 - 415
- 43 - Garino-Anina Arti Ed. 1955 (Coll. "Ann. Acad. Agric. Torino"
Grafiche. P. Conti et C^o, Vol. 97)
Turin (Italie)
- 44 - F. L. Hahn Z. Anal. Chem. 1955 - 145 (2) - 97
- 45 - R. Klevstrand, Medd. Norsk Farm. Selsk 1955 - 17 (4-5) - 190
- 46 - K. Sporek, A. F. Williams Analyst 1955 - 80 - 347
- 47 - A. Sykes Ind. Chem. Mfr. 1955 - 31 - 245 et 305
- 48 - A. Sykes " " 1956 - 32 - 164 et 223
- 49 - E. Zymmy Prakt. Chem. 1955 - 6 (12) - 327
- 50 - A. M. Amin Chemist Analyst 1956 - 45 - 65
- 51 - H. W. Berkhout, G. H. Jonger " " 1956 - 45 - 6
- 52 - H. W. Berkhout, G. H. Jonger Chem. Weekbl. 1955 - 51 - (35) - 607
- 53 - R. H. Engelbrecht,
F. A. Mac Coy Anal. Chem. 1956 - 28 - 1772
- 54 - H. Flaschka, Sadek Chemist. Analyst 1956 - 45 - 20
- 55 - A. Heyrovsky Chem. Listy 1956 - 50 (I) - 69
- 56 - G. Jander, A. Anke Z. Anal. Chem. 1956 - 154 - 8
- 57 - R. T. Pflaum, L. C. Howick Anal. Chem. 1956 - 28 - 1542
- 58 - J. Sölari Industr. Alim. Agric. 1956 - 25
- 59 - K. Sporek Analyst. 1956 - 81 - 540
- 60 - F. E. Crane Anal. Chim. Acta 1957 - 16 - 370
- 61 - K. Kingsley, C. E. Wolf,
W. E. Wolfram Anal. Chem. 1957 - 29 - 939
- 62 - M. Muraire Chim. Anal. 1957 - 39 - 184
- 63 - W. R. Amos Anal. Chem. 1959 - 31 - 133
- 64 - T. Espersen Dansk Tid Farm. 1959 - 33 - 113
- 65 - A. K. Makherji Mikrochim Acta 1959 - No 3 - 370
- 66 - H. F. Yankov Chemist Analyst 1959 - 48 - 38
- 67 - R. Marquardt, G. Vogg Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 1952 - 29I
- 143
- 68 - L. Zeidler " " Z. Physiol. Chem. 1952 - 29I - 177
- 69 - R. Fischer, M. S. Karawia Mikrochim. Acta 1953 - 366
- 70 - H. Flaschka, A. Holasek,
A. M. Amin Arzneim. Forsch. 1954 - 4 - 38

- 71 - F.E.Crane Anal.Chem.1956 - 28 - 1794
 72 - J.Gayer Biochem.Z. 1956 - 328 (I) - 39
 73 - W.E.Scott, H.M.Doukas,
 P.S. Schaffer J.Am.Pharm.Assoc (Sc.Ed) 1956 - 45 - 568
 74 - J.A.C. Van Pinxteren,
 M.E.Verloop,D.Westerink Pharm.Weekbl 1956 - 9I - 873
 75 - L.Worrell,W.R.Ebert Drug.Standards 1956 - 24 - 153
 76 - F.E.Crane Anal.Chem. 1958 - 30 - 1426
 77 - T.Espersen Dansk Tid Farm.1958 - 32 - 99
 78 - H.Wachsmuth,E.Mertens J.Pharm.Belgique 1958 - 13 - 58
 79 - L.G.Chatten J.Am.Pharm.Assoc.(Sc.ed) 1959 - 48 - 276
 80 - J.A.Gautier,J.Renault,
 J.Rabiant, Ann.Pharm.Fr.1959-17- 40I et 49I
 81 - J.A.Gautier,J.Renault,
 F.Pellerin " " " 1955 - 13 - 725
 " " " 1956 - 14 - 337
 82 - W.W.Wendlandt Anal.Chim.Acta. 1958 - 19 - 505
 83 - A.Ievins,E.Gudriniece, J.Anal.Chem.USSR.1954 - 9 - 30I
 84 - J.A.Gautier,F.Pellerin Ann.Pharm.Fr. 1952 - 10 - 40I
 85 - C.W.Pifer,E.G.Wollish Anal.Chem.1952 - 24 - 300
 86 - J.A.Gautier,F.Pellerin Ann.Pharm.Fr. 1954 - 12 - 505
 87 - W.W.Wendlandt Chemist Analyst 1958 - 47 - 6
 88 - A.F.Findeis,T.Devries Anal.Chem.1956 - 28 - 209
 89 - L.C.Howick Anal.Chim.Acta 1958 - 19 - 342
 90 - H.Flaschka,A.M.Amin Chemist Analyst 1953 - 42 - 78
 91 - H.Flaschka " " 1955 - 44 - 60
 92 - A.F.Findeis,T.de Vries Anal.Chem. 1956 - 28 - 1899
 93 - E.D.Schall Anal.Chem. 1957 - 29 - 1044
 94 - D.M. Patel,R.A.Anderson Drug Standards 1958 - 26 - 189
 95 - J.A.Gautier "Le tétraphénylborate de sodium comme réac-
 tif de l'azote basique dans l'analyse phar-
 maceutique et toxicologique" en "Hommage
 au Doyen René Fabre" SEDES Paris 1956 -
 pp.181 - 188.
 96 - O.E.Schultz,H.Goerner Arch.Pharm.1958 - 29I - 386
 97 - L.Rosenthaler,
 F.Luedy-Tenger Pharm.Acta Helv. 1957 - 32 - 35
 98 - M.Faller Thèse Doct.Univ.(Pharm.) Strasbourg 1939
 99 - G.H.Geors,B.Olson, Chemist Analyst 1954 - 43 - 70 Conserva-
 tion de la solution de $(C_6H_5)_4BNa$
 100 - W.Rüdorff,H.Zannier, Z.Naturforsch 1953 - Bb - 6DI The Solubility
 product of $(C_6H_5)_4B^+K^-$
 101 - R.F.Muraca Chemist Analyst 1954 - 43 - 69. Student
 performance in detn.of K. with $(C_6H_5)_4BNa$

REVUES

- A. Barnard, W. W. Wendlandt "La détection, l'identification, la caractérisation et la détermination des composés azotés organiques comme sels du réactif TPB. - Rev. Soc. Chim. Mex. 1959 - 3 - 269
Revue 60 réf.
- J. Renault "Le tétraphénylborate de sodium comme réactif analytique" - Mise au point de Chimie analytique pure et appliquée et d'analyse bromatologique 6ème Série (Masson Editeur Paris 1958 - pp. 109 - 125)
- O. Gubeli Potassium symposium. Ann. meeting Board Tech. Advisers Internat. Potash Inst. Zurich 1954 - 269.
(Chem. Abstr. 1955 - 49 - 13017)
- A. J. Barnard Chemist. Analyst. 1955 - 44 - 104
- J. Kornacki Wiadomosci Chem. 1954 - 8 - 538
Application of $(C_6H_5)_4BNa$ to the detn of K. revue (13 Réf.)

TABLE DES MATIERES

66

	<u>pages</u>
<u>Chapitre I</u> : Introduction	1
<u>Chapitre 2</u> : Le réactif et ses solutions	3
<u>Chapitre 3</u> : Description de quelques tétraphénylborates	6
<u>Chapitre 4</u> : Action du réactif TPB sur les bases minérales et organiques ; interprétation et résultats analytiques	11
I - Application au potassium et à l'ammonium	
II - Emploi en analyse organique fonctionnelle	
1°) Amines aliphatiques	
2°) Amines aromatiques	
3°) Composés azotés hétérocycliques	
III - Interprétation des résultats	
<u>Chapitre 5</u> : Application au dosage des bases organiques	31
I - Conditions opératoires de la précipitation	
II - Modalités d'appréciation du précipité	
1°) Gravimétrie	
Thermogravimétrie	
2°) Méthodes physiques	
3°) Volumétrie () : basée sur une réaction de précipitation	
basée sur une réaction d'oxydo-réduction	
Techniques protométriques	
<u>Chapitre 6</u> : Etude et contrôle de la technique protométrique	44
I - Technique proposée	
II - Contrôle de la méthode () : gravimétrie conductimétrie	
<u>Chapitre 7</u> : Applications diverses du réactif TPB	54
1°) Chimie analytique générale	
2°) Analyse chimique appliquée	
<u>Chapitre 8</u> : Comparaison du réactif TPB avec les autres réactifs de l'azote basique ; conclusions	59
<u>Bibliographie</u> :	62

